

FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE INFECCIONES ÚNICAS Y MIXTAS DE *Plasmodium* sp. EN POBLACIÓN CON SINTOMATOLOGÍA EN EL TRAPECIO AMAZÓNICO.

Investigador

ZANONY ALBERTO GONZÁLEZ CARREÑO, B.Sc.

Directora del trabajo de Investigación

Sandra Milena Camargo Pinzón, MSc. Dr. Sc(c)

Investigadora FIDIC

Asesora metodológica

Gloria María Sierra H., GESIS. Esp. MSc

Docente Universidad CES

Coinvestigadora

Sara Cecilia Soto de León, B. Sc, Dr.Sc.

Investigadora FIDIC

Grupo de Investigación

Grupo funcional de Biología Molecular

Fundación Instituto de Inmunología de Colombia - FIDIC

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Maestría en Epidemiología

Bogotá, abril 10 de 2018



**FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE INFECCIONES ÚNICAS Y
MIXTAS DE *Plasmodium sp.* EN POBLACIÓN CON SINTOMATOLOGÍA EN
EL TRAPECIO AMAZÓNICO.**

**Investigador
ZANONY ALBERTO GONZÁLEZ CARREÑO, B.Sc.**

**Directora del trabajo de Investigación
SANDRA MILENA CAMARGO PINZÓN, MSc., Dr. Sc(c)
Investigadora FIDIC**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina**

Bogotá D.C, abril 10 de 2018

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN:	9
ABSTRACT:	10
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	12
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 CARACTERÍSTICAS DEL AMBIENTE, SOCIALES Y DEL TERRITORIO Vs MALARIA	14
2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	15
3. HIPÓTESIS	19
3.1 HIPÓTESIS CONCEPTUAL	19
3.2 HIPÓTESIS OPERACIONAL ALTERNA	19
3.3 HIPÓTESIS OPERACIONAL NULA	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 GENERAL	20
4.2 ESPECÍFICOS	20
5. METODOLOGÍA	21
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	21
5.2 TIPO DE ESTUDIO	21
5.3 POBLACIÓN	21
5.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ANALIZADA	21
5.4 DISEÑO MUESTRAL	24

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	25
5.5.1 Diagrama de variables	25
5.5.2 Tabla de variables	26
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	28
5.6.1 Fuentes de información	28
5.6.2 Instrumento de recolección de la información	28
5.6.3 Proceso de obtención de la información	28
5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	29
5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	29
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	32
7. RESULTADOS	33
7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ANALIZADA	33
8. DISCUSIÓN	52
9. CONCLUSIONES	59
10. RECOMENDACIONES	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	72

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Descripción de las localidades, zonas y cantidad de muestras incluidas en el estudio.	23
Tabla 2. Definición de variables utilizadas en la investigación según naturaleza, nivel de medición y categorías.	26
Tabla 3. Distribución porcentual de la población, según variables sociodemográficas y de vivienda.	34
Tabla 4. Distribución porcentual de la población, según variables Clínicas.	35
Tabla 5. Características demográficas y de vivienda de la población estudiada.	36
Tabla 6. Distribución de las infecciones por especies de <i>Plasmodium spp.</i> por cada una de las localidades.	41
Tabla 7. Distribución de las infecciones por especies de <i>Plasmodium spp.</i> de acuerdo con el tipo de asentamiento.	44
Tabla 8. Modalidades de variables que configuran cada uno de los perfiles (polo negativo y positivo), teniendo en cuenta los valores de contribución, coseno y valores test.	47
Tabla 9. Factores de riesgo asociados a las infecciones mixtas.	49
Tabla 10. Regresión logística para modelar la relación entre factores de riesgo y la combinación de especies infectantes.	50

LISTA DE FIGURAS Y GRÁFICOS

	Pág.
Figura 1. Localización geográfica de las 57 localidades donde se colectaron las muestras.	22
Figura 2. Diagrama de Variables.	26
Gráfico 1. Distribución porcentual de la población participante del estudio.	33
Gráfico 2. Frecuencia relativa de la infección parasitaria, las infecciones mixtas y distribución de las especies de <i>Plasmodium spp.</i> de acuerdo con la técnica de detección.	37
Gráfico 3. Frecuencia acumulada de las especies de <i>Plasmodium spp.</i> y su contribución en la enfermedad de la malaria.	38
Gráfico 4. Frecuencia relativa de la infección parasitaria y distribución de las especies de <i>Plasmodium spp.</i> de acuerdo con la zona muestreada.	39
Gráfico 5. Distribución de la media de la densidad parasitaria.	40
Gráfico 6. Distribución de los síntomas de acuerdo con el estatus de infección por <i>Plasmodium spp</i> determinada por PCR.	45
Gráfico 7. Distribución de los síntomas de acuerdo con la especie de <i>Plasmodium spp</i> infectante.	46

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO 1. Instrumento de recolección utilizado por la FIDIC	72
ANEXO 2. Carta de autorización para la manipulación de la base de datos.	80
ANEXO 3. Aval Comité de Ética	81
ANEXO 4. Artículo generado y publicado de este estudio.	83

RESUMEN:

Introducción: La malaria es un grave problema de salud pública, debido a que en el año 2015 se presentaron cerca de 214 millones de casos y 438.000 muertes en todo el Mundo. Uno de los departamentos con mayores indicadores para esta enfermedad es el Amazonas, donde los casos con mayor frecuencia son atribuidos a *P. vivax* con un 61.4%, seguido de *P. malariae* con un 43.8% y en menor porcentaje *P. falciparum* con 11.8%.

Objetivo: Determinar los factores sociodemográficos, clínicos y de vivienda que se asocian con el riesgo de infecciones únicas y mixtas por *Plasmodium spp.* en los municipios de Leticia y Puerto Nariño.

Metodología: Estudio observacional analítico de carácter transversal; basado en fuentes secundarias para los municipios de Puerto Nariño y Leticia, base de datos del estudio “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad”, identificando las características sociodemográficas, clínicas y de vivienda que se relacionan con la prevalencia de *Plasmodium sp.* en dichos municipios. Se realizó análisis de estadística descriptiva, análisis de correspondencias múltiples (MCA del inglés Multiple Correspondence Analysis) y Regresión logística binaria para estimar OR (odds ratio) para determinar la asociación entre las variables con el riesgo de infección por *Plasmodium spp.*

Resultados: El 50,8% de las personas con sintomatología asociada a malaria fueron hombres. La edad media de la población fue de 26,47 años (SD=19,9). El 95,7% vive en zona rural, el 68,9% de la población no contaba con los servicios de agua potable, el 88,8% ha presentado fiebre en los últimos 8 días. Los menores de 5 años presentaron mayor frecuencia de infección por *Plasmodium spp.* El análisis de regresión logística mostró asociaciones positivas entre la zona 1 y la infección mixta *P. vivax* y *P. malariae* (aOR 2.13: 1.33-3.42 95%CI); el acceso a servicio de agua con infecciones mixtas por *P. malariae* y *P. falciparum* (aOR 6.90: 4.98-8.28 95%CI) y triple infecciones (aOR 3.05: 1.20-7.74 95%CI), la fiebre estuvo relacionada a la triple infección (aOR 2.91: 1.55-4.14 95%CI). Variables con menor asociación parasitemia (5,000 a 9,999 parásitos/ μ L sangre) en *P. malariae* y *P. falciparum* (ORaj 0.18: 0.35-0.93 95%CI).

Conclusiones: Las acciones y estrategias de salud pública deben estar enfocadas a variables de vivienda y clínicas, debido a que estas se relacionan al riesgo de infecciones por *Plasmodium spp.* Este estudio evidencia el subregistro de las infecciones mixtas por *Plasmodium spp.*, que ocurren en zona endémica para malaria del trapecio amazónico.

Palabras clave: Malaria, Trapecio Amazónico, prevalencia, asociación, demográficas, correspondencias múltiples, infecciones mixtas, estudio transversal, *Plasmodium sp.*

ABSTRACT:

Introduction: Malaria is a serious public health problem. In 2015, there were about 214 million cases and 438,000 deaths worldwide. In Colombia, 55,666 cases were reported for the same period, contributing with 10% of the cases of Malaria (more than 50 thousand confirmed cases) in the region. The Amazon is one of the departments with the highest indicators for this disease, where cases are most frequently attributed to *P. vivax* with 61.4%, followed by *P. malariae* with 43.8% and in a lower percentage *P. falciparum* with 11.8%.

Objective: To determine the sociodemographic, clinical and housing factors that are associated with the risk of single and mixed infections by *Plasmodium spp.* in the municipalities of Leticia and Puerto Nariño.

Methodology: Cross-sectional analytical observational study; based on secondary sources for the municipalities of Puerto Nariño and Leticia, database of the study "Strategies of prevention and control of malaria in the Amazon, in response to the recent outbreak of the disease", identifying the sociodemographic, clinical and housing characteristics that they are related to the prevalence of *Plasmodium sp.* in those municipalities. Analysis of descriptive statistics, multiple correspondence analysis (MCA of the English Multiple Correspondence Analysis) and binary logistic regression were performed to estimate OR (odds ratio) to determine the association between the variables with the risk of infection by *Plasmodium spp.*

Results: 50.8% of the people with symptoms associated with malaria were men. The average age of the population was 26.47 years (SD = 19.9). 95.7% live in rural areas, 68.9% of the population did not have drinking water services, 88.8% had a fever in the last 8 days. Children under 5 years of age had a higher frequency of infection with *Plasmodium spp.* The logistic regression analysis showed positive associations between zone 1 and the mixed infection *P. vivax* and *P. malariae* (aOR 2.13: 1.33-3.42 95% CI); access to water service with mixed infections by *P. malariae* and *P. falciparum* (aOR 6.90: 4.98-8.28 95% CI) and triple infections (aOR 3.05: 1.20-7.74 95% CI), fever was related to triple infection (aOR 2.91: 1.55-4.14 95% CI). Variables with lower association parasitaemia (5,000 to 9,999 parasites / μ L blood) in *P. malariae* and *P. falciparum* (ORaj 0.18: 0.35-0.93 95% CI).

Conclusions: Public health actions and strategies should be focused on housing variables and clinics, since these are related to the risk of *Plasmodium spp.* This study shows the underreporting of mixed infections by *Plasmodium spp.*, Which occur in endemic area for malaria of the Amazonian trapeze.

Key words: Malaria, Amazonian trapeze, prevalence, association, demographic, multiple correspondences, mixed infections, cross-sectional study, *Plasmodium spp.*

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La malaria, también conocida como paludismo, es la enfermedad parasitaria más importante del mundo con un gran impacto en la salud pública. Afecta a más de 100 países ubicados en la franja tropical y subtropical del planeta (1-3). Causando una carga cercana a los 212 millones de casos reportados a nivel mundial con una mortalidad de 429 mil individuos, siendo los más afectados los menores de 5 años. En las Américas, el 38,4 % de personas viven en áreas con condiciones propicias para la transmisión y de este porcentaje el 86 % de malaria se presenta en países Amazónicos (4).

La Organización Mundial de la Salud - OMS, reporta que para América Latina el número de casos que se presentan por esta causa ha disminuido en un 58% entre el año 2000 y el 2012; sin embargo, aún sobrepasan los 469.000, de los cuales el 76% de los casos están distribuidos entre Brasil, Colombia y Venezuela. Para el 2015 se observó un aumento del 16% de los casos de malaria reportados, con respecto al año 2,014 (5, 6). En Colombia fueron reportados 55,866 casos para el mismo periodo (6), contribuyendo con un 10% de los casos de Malaria (más de 50 mil casos confirmados para el 2015) de la región de las Américas, siendo el 70% de estos atribuidos a *P. vivax* (7, 8). Para el departamento del Amazonas, durante los últimos años más de 9,000 casos de malaria han sido reportados, presentando un brote importante de la infección parasitaria en el año 2015, que obligó a las entidades departamentales a redoblar esfuerzos para controlar la enfermedad (5, 9, 10).

Se estima que el 23% de la población está en riesgo de contraer la enfermedad (11), debido a las características geográficas propias, que en algunas regiones favorece la abundancia de los vectores transmisores de la malaria, sumado a las migraciones humanas infectadas que favorecen la propagación de la enfermedad (12). La tendencia creciente de la transmisión presente en algunas regiones del país, en donde se incluye la Amazonía, evidencia un comportamiento cíclico que ocurre entre 2 a 7 años relacionado a los cambios climáticos bruscos (13). Se han realizado esfuerzos importantes en la implementación de estrategias basadas en la ciencia y la tecnología, que permitieron establecer el mecanismo de trabajo para la toma de decisiones políticas hacia el mejoramiento de las condiciones de salud en diferentes ambientes poblacionales (14). Sin embargo, estas medidas no han generado el

impacto deseado y se ha observado un aumento en los casos reportados para la enfermedad, sobre todo por *P. falciparum* (15).

El departamento de Amazonas, ha dirigido parte de su trabajo en salud en el establecimiento de planes de prevención y control a enfermedades tropicales transmisibles por vectores (16), los cuales no han logrado generar un control que permita disminuir los casos reportados para la enfermedad.

El crecimiento poblacional, la dispersión de los pobladores, el tipo de vivienda y la deforestación a causa de la transformación antrópica de diferentes hábitats, causan un aumento en la temperatura, favoreciendo la presencia del vector, lo cual incrementa la dispersión de la enfermedad (3, 17, 18), son condiciones presentes en el departamento del Amazonas, por lo cual es necesario conocer a profundidad la relación que existe entre los diferentes factores y las características propias de la zona, que influyen en la propagación de la enfermedad.

Adicionalmente, la baja disponibilidad de información actualizada y obtenida a partir de trabajo con la población local, la propagación de la resistencia de los parásitos a los antimaláricos y la de los vectores a los insecticidas; afectan de manera directa la implementación de acciones de prevención y control, convirtiéndose en una amenaza a la salud pública en el departamento (19, 20).

Por lo anterior, se evidenció una necesidad de indagar sobre los factores que están relacionados al incremento en los casos de malaria y la prevalencia en el departamento. Esta investigación estimó los factores sociodemográficos, clínicos y de vivienda que determinan el riesgo de infecciones únicas y mixtas por *Plasmodium spp.* en los municipios de Leticia y Puerto Nariño.

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Con el fin de cumplir con los Objetivos del Milenio (ODM), el Ministerio de la Protección Social (Decreto 3039 de 2007), retoma la necesidad de generar acciones que disminuyan la incidencia de enfermedades transmitidas por vectores, especialmente la malaria, en pro de mejorar las condiciones de salud, calidad de vida y bienestar de la población.

La malaria en Colombia es un grave problema en salud pública; dado a las características geográficas del país, cerca del 85% de su territorio rural se ubica por debajo de los 1.500 metros sobre el nivel del mar (msnm), con condiciones ambientales que favorecen la transmisión de la enfermedad. Así mismo, los

conflictos sociales y problemas de orden público que han llevado a grandes desplazamientos de la población han aumentado la vulnerabilidad y el riesgo de contraerla.

En este contexto la investigación que se desarrolló aporta información importante sobre la Malaria que se vincula directamente en la línea de acción: “*Disminuir las enfermedades transmisibles y las zoonosis*” y que puede ser utilizada por los entes territoriales para la adopción y evaluación de políticas públicas en la promoción de la salud y la calidad de vida, así como la prevención de los riesgos para el departamento del Amazonas siendo ésta una de las regiones endémicas de la enfermedad.

Los datos epidemiológicos obtenidos en esta investigación ayudarán a comprender la asociación de la infección por las tres especies de *Plasmodium* más comunes en nuestro país, con diferentes factores evaluados tanto clínicos como sociodemográficos. Además, aportarán elementos que servirán en la toma de decisiones dentro de la formulación de nuevas estrategias en la vigilancia de la malaria.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores sociodemográficos, clínicos y de vivienda asociados al riesgo de infecciones únicas y múltiples de *Plasmodium sp.*, en los municipios de Leticia y Puerto Nariño, para el periodo 2015 – 2016?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 CARACTERÍSTICAS DEL AMBIENTE, SOCIALES Y DEL TERRITORIO Vs MALARIA

La cuenca del río Amazonas es una de las más largas del mundo, la cual constituye uno de los mayores focos de transmisión y carga de la malaria dadas sus características (21, 22). El ambiente amazónico se caracteriza por la presencia de bosques, asociados a una red de humedales, que incluyen ambientes ribereños, de planicies inundables y lagos. Representa una unidad ecológica que opera con relativa independencia de otras regiones del país y cuenta con un patrón malárico endémico propio, de bosque húmedo tropical, con una amplia diversidad vectorial (23) en donde la malaria es la enfermedad parasitaria más común que afecta las poblaciones humanas de ésta región y cuya trasmisión está asociada principalmente al vector *Anopheles darlingi* (24).

Cubre alrededor de una tercera parte del continente suramericano y, a partir de su nacimiento, recorre alrededor de 6.000 km antes de desembocar en el Océano Atlántico, es decir, representa el 40 % de la superficie de América del Sur (25). El río pasa por los territorios de Perú, Ecuador, Bolivia, Colombia, Venezuela, Brasil y Guyana y su población se concentra en las zonas urbanas ribereñas, aunque existen asentadas a lo largo del río (26). En Colombia, representa el 42% del territorio nacional (108,951 Km²), conformada por los departamentos de Caquetá, Putumayo, Amazonas, Vaupés, Guainía y Guaviare.

Aspectos como el cambio climático cuya mayor consecuencia es el aumento en la temperatura, afectan directamente el ciclo del agua y por ende la dinámica en los ciclos de la población de vectores (longevidad y tasa de picadura) (13), de tal manera que, cuando la temperatura está por encima de lo normal, el periodo larvario del mosquito se acorta, con lo cual el número de mosquitos pueden incrementarse (27-29). Así pues los cambios ambientales afectan la supervivencia de los vectores y su tasa de reproducción (30, 31), siendo esto un punto de referencia en las acciones predictivas con la utilización de sensores remotos, que permiten identificar las variaciones a futuro de diferentes variables climáticas, permitiendo así la utilización de tecnologías en salud pública que permiten acciones de prevención y control de esta enfermedad (32).

Del mismo modo, las precipitaciones y sus variaciones en las zonas amazónicas influyen directamente en la presencia del vector trasmisor de la malaria (33). En consecuencia, la diversidad de hábitats y las características climáticas propias de la

región determinan la presencia y abundancia de vectores (*Anopheles benarrochi*, *An. Oswaldoi*, *An. darlingi*, entre otros) antropofílicos y altamente eficientes en la transmisión parasitaria, y que, junto con las condiciones demográficas, clínicas y de vivienda de los asentamientos humanos en el departamento y sus dinámicas, facilitan el incremento de casos de esta enfermedad entre los pobladores (22, 27, 29).

Algunos factores involucrados al riesgo de adquisición de la malaria han sido descritos a diferentes niveles, entre ellos se encuentran los genéticos, determinantes sociales y aquellos ligados al ambiente, que influyen en la exposición, el curso y desenlace de la infección parasitaria (34-37). Estos factores además facilitan la adquisición de infección por más de una especie de *Plasmodium spp.* (denominada malaria mixta); sin embargo, en la actualidad se cuenta con un sub-diagnóstico de éstas dado el uso en campo de técnicas convencionales para el diagnóstico de la malaria (38).

Actualmente el conocimiento acerca de la biología y el establecimiento en el hospedero de las infecciones mixtas por *Plasmodium spp.* es mínimo; no obstante, el conocimiento de la frecuencia de éstas en la población, así como de los factores involucrados en su transmisión son clave en la generación de medidas eficaces para la eliminación de la enfermedad (39, 40).

Se ha identificado que, en áreas endémicas de la enfermedad, la población más afectada se presenta en zona rural, con una mayor probabilidad de contraer la enfermedad en contraste con los que viven en zona urbana debido a las intervenciones antrópicas en el medio (41, 42). Este riesgo se incrementa con la edad, características de ubicación de las viviendas a jardines, tipo de vivienda y materiales utilizados, ríos o aguas estancadas (41, 43-51).

En consecuencia, es relevante identificar los factores que están involucrados en la transmisión de la malaria, y aquellos que determinan las infecciones mixtas por especies de *Plasmodium spp.* en zonas endémicas para la enfermedad, como base para entender la afectación en el ciclo de vida del vector, relacionados por cambios en los ecosistemas y en el clima; que pueden llegar a modificar la relación en la triada hospedero – vector – patógeno.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, el cual es transmitido por mosquitos hembra del género *Anopheles* que por su

característica de alimentación hematófaga; inoculan esporozoitos (forma infectante del parásito), en donde los mamíferos son los hospederos definitivos (2, 52).

Para la zona de estudio, los casos de la enfermedad con mayor frecuencia son atribuidos a *P. vivax* con un 61.4%, seguido de *P. malariae* con un 43.8% y en menor porcentaje *P. falciparum* con 11.8%. Así mismo, se considera que el 35,8% de la población ha sido coinfectada con *P. vivax* y *P. malariae*, lo cual está relacionada con la edad y la ubicación geográfica (52).

Dentro del ciclo biológico del *Plasmodium spp.* se identifican tres fases: la fase sexual o esporogónico con una duración de 14 a 20 días, ocurre con la transmisión del parásito por la picadura del mosquito a un huésped infectado, adquiriendo los gametocitos del *Plasmodium* (machos y hembras), los cuales ingresan al tubo digestivo del mosquito para reproducirse y convertirse en la forma infectante (esporozoito), en este punto se caracterizan por ser fusiformes, con núcleo alargado, desprovistos de pigmento malárico y con un tamaño de 12 a 15 μm aproximadamente. Se ubican en las glándulas salivales del mosquito hasta ser transmitidos a otro huésped en la picadura, de allí viaja por la vía sanguínea hasta penetrar las células hepáticas; la fase exoeritrocítico con una duración de 12 días, inicia en los hepatocitos cuando los esporozoitos que aumenta su tamaño hasta convertirse en esquizontes tisulares que se dividen formando millares de merozoitos; y la fase eritrocítica con una duración entre 48 horas para *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale*, y 72 horas para *P. malariae*, los merozoitos se liberan del hígado invadiendo y destruyendo los glóbulos rojos. Esta última fase se repite cada 48 o 72 horas (53,54).

En algunos países endémicos para la enfermedad, se han ejecutado medidas de control para disminuir la incidencia en humanos, tales como el uso de toldillos impregnados con insecticida y aspersión intradomiciliaria como medida entomológica, siendo parte de nuevos retos en la implementación de mecanismos de eliminación de la malaria (16, 19, 20, 55). Sin embargo, estas medidas no han generado el impacto deseado, pues se ha observado una tendencia al incremento de los casos durante los últimos años para países como Colombia, donde además se reporta un importante aumento de las infecciones asociadas a *P. falciparum* (5).

El método de diagnóstico utilizado generalmente es por microscopía, basada en el análisis de sangre por gota gruesa (TBS del inglés Thick Blood Smear) para demostrar la presencia del parásito, mediante coloración de giemsa. Consiste en la identificación de los parásitos por coloración de una muestra de sangre; en la cual se realiza el proceso de precoloración con azul de metileno fosfatado, se enjuaga la

muestra con solución amortiguadora y luego se realiza la coloración con giemsá (53, 56) para luego ser observada por microscopio, en donde los parásitos se identifican por su forma y por la coloración diferencial de cada uno de sus componentes, es decir, citoplasma, cromatina y pigmento, siendo diferenciados por los elementos que conforman la sangre, que para el caso del *Plasmodium*, el citoplasma se colorea azul, la cromatina (núcleo) se colorea rojo y el pigmento malárico, pardo-amarillo, que permite la identificación parasitaria para *Plasmodium vivax* y *P. falciparum* (54, 57).

El método de TBS tiene sus limitaciones cuando se trata de infecciones mixtas en el que esté involucrado *P. malariae*, el cual se caracteriza por mantener bajas las tasas de infección y por ende baja parasitemia, debido a que los recuentos de parásitos son generalmente bajos con respecto a los que se identifican para *P. falciparum* o *P. vivax*, como consecuencia de su ciclo de desarrollo más largo (72 h para *P. malariae* versus 48 h para *P. vivax* y *P. falciparum*) (58). Por lo cual, es necesario en muchos casos el análisis de las muestras con PCR o técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR del inglés Polymerase Chain Reaction), que consiste en amplificar pequeñas cantidades de ADN cientos de veces, basado en la aplicación de tres reacciones sucesivas llevadas a cabo a distintas temperaturas (59), esto permite una identificación más exacta de la especie de *Plasmodium sp.* en infecciones únicas y en infecciones múltiples con una mayor sensibilidad (58).

Las especies de *Plasmodium* reconocidas como causantes de malaria humana son *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri* y *P. knowlesi*, (60-62), siendo los casos graves ocasionados por complicaciones de la infección por *P. falciparum* en alto porcentaje, y por *P. vivax*, afectando principalmente a los hombres en edad productiva y jóvenes (63).

Las características clínicas de la malaria, están relacionadas con el tipo de *Plasmodium sp.*, la parasitemia en sangre y las condiciones del sistema inmune del huésped. Los síntomas generalmente presentados son: fiebre, escalofríos y sudoración (56, 64). De igual manera, puede presentar sintomatología asociada como fuertes dolores de cabeza, artralgias, náuseas, vómito, mialgias, diarrea persistente, debilidad extrema, ictericia, orina oscura, deshidratación, hiperparasitemia (> 50.000 P/μl) y malestar general. Sin embargo, se ha registrado que en zonas en donde la exposición a la enfermedad es constante, las personas adultas generan resistencia al parásito, siendo asintomáticos mayoritariamente y con baja parasitemia, lo cual genera un reservorio del parásito y permite continuar el ciclo de vida del mismo (56, 65).

Para el desarrollo de este estudio, se tomaron tres de los componentes anteriormente mencionados (sociodemográficos, clínicos y de vivienda), los cuales fueron contrastados con los datos de prevalencia de la enfermedad para los municipios de Puerto Nariño y Leticia, según el tipo de *Plasmodium sp.* presente en el departamento del Amazonas, para hacer una descripción de las condiciones que afrontaron estos municipios durante el periodo en que se realizó esta investigación.

3. HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Los factores sociodemográficos, clínicos y de vivienda presentan asociaciones que influyen en la frecuencia de infecciones únicas y múltiples de *Plasmodium spp.* en los municipios de Leticia y Puerto Nariño.

3.2 HIPÓTESIS OPERACIONAL ALTERNA

Existen asociaciones entre variables sociodemográficas, clínicas y de vivienda que influyen en la frecuencia de infecciones únicas y múltiples de *Plasmodium spp.*

3.3 HIPÓTESIS OPERACIONAL NULA

No existen asociaciones entre variables sociodemográficas, clínicas y de vivienda que influyan en la frecuencia de infecciones únicas y múltiples de *Plasmodium spp.*

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Determinar los factores sociodemográficos, clínicos y de vivienda que se asocian con el riesgo de infecciones únicas y mixtas por *Plasmodium spp.* en los municipios de Leticia y Puerto Nariño.

4.2 ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y de vivienda de la población de estudio.
2. Calcular la prevalencia de infecciones únicas y múltiples por *Plasmodium vivax*, *P. falciparum* y *P. malariae* en personas con sintomatología asociada presente en los municipios de Leticia y Puerto Nariño, durante el periodo 2015-2016.
3. Analizar la asociación entre las variables sociodemográficas, clínicas y de vivienda con las infecciones mixtas por *Plasmodium spp.*
4. Analizar la relación entre factores de riesgo y la combinación de especies de *Plasmodium spp.* junto con perfiles de agrupación configuradas por variables sociodemográficas, clínicas y de vivienda relacionadas con infecciones por *Plasmodium sp.*
5. Explorar las variables sociodemográficas, clínicas y de vivienda relacionadas a la presencia de infecciones mixtas por *Plasmodium spp.*, en la población de Puerto Nariño y Leticia en el periodo 2015 – 2016.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de investigación con enfoque cuantitativo, el cual se soportó en el análisis de información secundaria: encuestas aplicadas por la FIDIC en el proyecto Marco “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad”, así como la información demográfica consultada en el DANE, para los municipios de Leticia y Puerto Nariño con sus respectivas comunidades incluidas.

Con el fin de identificar las posibles asociaciones entre variables demográficas, clínicas y de vivienda con el riesgo de padecer malaria según tipo de *Plasmodium spp.*, se realizaron análisis de frecuencias, análisis bivariado, multivariado y análisis de correspondencias múltiples (MCA).

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional analítico de carácter transversal, basado en fuente de información secundaria, identificando las características demográficas, clínicas y de vivienda que se relacionen con el riesgo de padecer *Plasmodium sp.* en los municipios de Leticia y Puerto Nariño, Amazonas.

5.3 POBLACIÓN

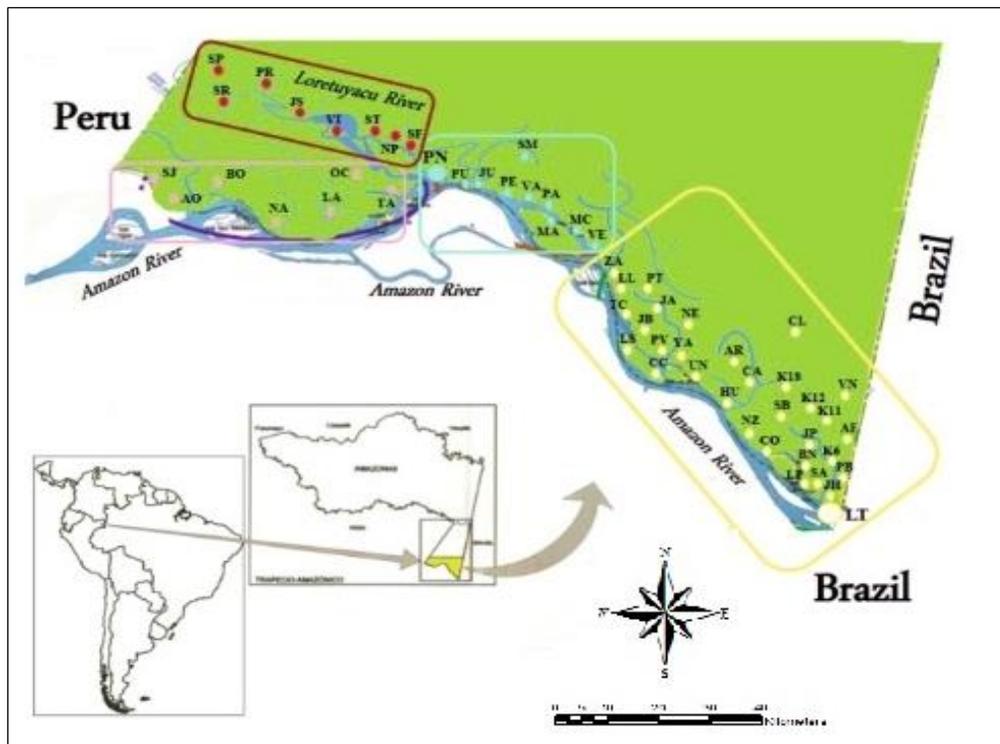
Se incluyó población del trapecio amazónico; habitantes de Leticia, Puerto Nariño y sus respectivas comunidades, localizadas a lo largo de la ribera del río Amazonas y el río Loretoyacu, que registró sintomatología asociada a infección por *Plasmodium spp.* de acuerdo con la encuesta aplicada por la FIDIC (2.106 registros) en el estudio “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad”.

5.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ANALIZADA

Este es un estudio basado en información secundaria tomada entre julio de 2015 y abril de 2016 en población del trapecio amazónico colombiano; habitantes de Leticia, Puerto Nariño y de comunidades localizadas a lo largo de la ribera del río Amazonas y el río Loretoyacu, siendo muestreadas en total 57 localidades, agrupadas en 4 zonas teniendo en cuenta su ubicación y movilización hacia

cuencas que confluyen hacia los afluentes mayores (rio Amazonas y rio Loretoyacu) (Figura 2 y Tabla 2). La zona 1 incluye 30 localidades (incluyendo Leticia ciudad capital de Amazonas y los restantes asentamientos rurales), la zona 2 con 11 localidades (1 asentamiento mayoritariamente urbano y las restantes rurales), zona 3 con 8 localidades (todas rurales) y la zona 4 con 8 localidades (asentamientos rurales ubicadas a lo largo de la ribera del rio Loretoyacu).

Figura 1. Localización geográfica de las 57 localidades donde se colectaron las muestras.



Nota: (este mapa fue modificado a partir de un mapa descargado del instituto Geográfico Agustín Codazzi, IGAC) 60.61. Las imágenes tienen libre acceso y modificables de acuerdo con las políticas del IGAC.

Un total de 2,106 pacientes fueron invitados a participar en el estudio de los cuales 5.3% (n=111) fueron excluidos por no presentar la información completa en diferentes variables. Por ende, los análisis estadísticos presentados se realizaron con un total de 1,995 sujetos. La región de muestreo fue dividida en zonas según las características poblacionales (Figura 2), 335 muestras fueron tomadas en la zona 1, 265 muestras de la zona 2, 567 muestras de la zona 3 y 828 muestras de la zona 4 (Tabla 2).

Tabla 1. Descripción de las localidades, zonas y cantidad de muestras incluidas en el estudio.

Zonas de Muestreo	Localidad	Acrónimo	Tipo de Asentamiento	Número de Muestras
Zona 1 (n=335)	Afasinte	AF	Rural	1
	Arara	AR	Rural	2
	Barrio Nuevo	BN	Rural	4
	Canan	CA	Rural	4
	El Calderón	CL	Rural	1
	El Porvenir	PV	Rural	6
	Humarizal	HU	Rural	1
	Jardín	JA	Rural	1
	José María Hernández	JH	Rural	1
	Km 11	K11	Rural	9
	Km 12	K12	Rural	1
	Km 18	K18	Rural	1
	Km 6	K6	Rural	3
	La Libertad	LL	Rural	1
	La Nueva Esperanza	NE	Rural	1
	La Playa	LP	Rural	2
	La Sarita	LS	Rural	2
	La Unión	UN	Rural	1
	Leticia	LT	Urbano	182
	Nazareth	NZ	Rural	33
	Colombia	CO	Rural	1
	Puerto Triunfo	PT	Rural	1
	Punta Brava	PB	Rural	1
	San Antonio de los Lagos	SA	Rural	31
	San Juan Bosco	JB	Rural	1
	San Juan de los Parente	JP	Rural	26
	Simón Bolívar	SB	Rural	1
Victoria Regia	VN	Rural	2	
Yaguas	YA	Rural	2	
Zaragoza	ZA	Rural	12	
Zona 2 (n=265)	20 de Julio	JU	Rural	2
	El Vergel	VE	Rural	8
	Mocagua	MA	Rural	14
	Macedonia	MC	Rural	34
	Palmeras	PA	Rural	12
	Patrullero	PU	Rural	2
	Puerto Esperanza	PE	Rural	4
	Ticoya	TC	Rural	8
	Puerto Nariño	PN	Urbano	15
	San Martín de Amacayacu	SM	Rural	164
	Valencia	VA	Rural	2
Zona 3 (n=567)	12 de Octubre	OC	Rural	509
	Caballo Cocha	CC	Rural	1
	7 de Agosto	AO	Rural	9
	Boyahuazú	BO	Rural	13

Zonas de Muestreo	Localidad	Acónimo	Tipo de Asentamiento	Número de Muestras
	Los Lagos	LA	Rural	4
	Naranjales	NA	Rural	5
	San Juan de Atacuari	SJ	Rural	25
	Tarapoto	TA	Rural	1
Zona 4 (n=828)	Nuevo Paraíso	NP	Rural	8
	Puerto Rico	PR	Rural	87
	San Francisco	SF	Rural	13
	San Juan del Soco	JS	Rural	110
	San Pedro de Tipisca	SP	Rural	494
	Santa Teresita	ST	Rural	30
	Santarén	SR	Rural	65
	Villa Andrea	VI	Rural	21

5.4 DISEÑO MUESTRAL

El proyecto “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad”, realizado en el trapezio amazónico entre el 2015 y 2016 por la FIDIC, con un enfoque descriptivo y analítico. En él la población se definió como las personas que presentaran síntomas relacionados con la infección por malaria tales como: cefalea, fiebre durante los 8 días previos, sudoración, entre otros, dentro del área de estudio. A todos los pacientes se les explicó el objetivo del estudio aplicando el consentimiento informado respectivo. La información fue recopilada con el apoyo de una encuesta diseñada para tal fin, en donde se abordaban aspectos sociodemográficos y factores de riesgo para la infección por malaria.

Se realizó toma de muestras de sangre para análisis de identificación presencia/ausencia de *Plasmodium spp.*, la cual se realizó por punción capilar recolectando 2 muestras simultáneas por participante; la primera fue tomada para realizar el diagnóstico parasitológico por microscopía óptica (TBS) empleando giemsa-stained, esta fue procesada y leída en el sitio de la toma de las mismas. Una segunda muestra fue almacenada en tarjetas FTA (Flinders Technology Associates), y transportada al laboratorio para la identificación molecular del parásito infectante.

La extracción de ADN de las tarjetas FTA se realizó empleando el kit Pure Link Genomic DNA mini kit (Invitrogen™), siguiendo las instrucciones del fabricante; posteriormente se realizó una primera PCR (Polymerase Chain Reaction) para verificar la presencia del ADN después de la extracción, esta se dirigió a la

amplificación de un segmento del gen constitutivo de la β -globina humana. En las muestras positivas para β -globina, les fue identificada la especie infectante de *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. falciparum* y *P. malariae*), para esto se les realizó una PCR anidada, donde la primera corrida empleaba primers específicos (amplificación de un fragmento específico 18sRNA) dirigidos a la amplificación a nivel de género, y una segunda amplificación (empleando como template el primer producto de PCR) dirigida a realizar una identificación de tres especies: *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*; las condiciones de amplificación de todas las PCRs mencionadas antes fueron descritas previamente por nuestro grupo.

En el proyecto fueron incluidos 2016 registros de personas que registraban algún tipo de sintomatología relacionada a malaria. Este estudio fue aprobado y supervisado por el Comité de Ética en Investigación (CEI2 de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud (EMCS de la Universidad del Rosario de Colombia (CEI-ABN026-000161).

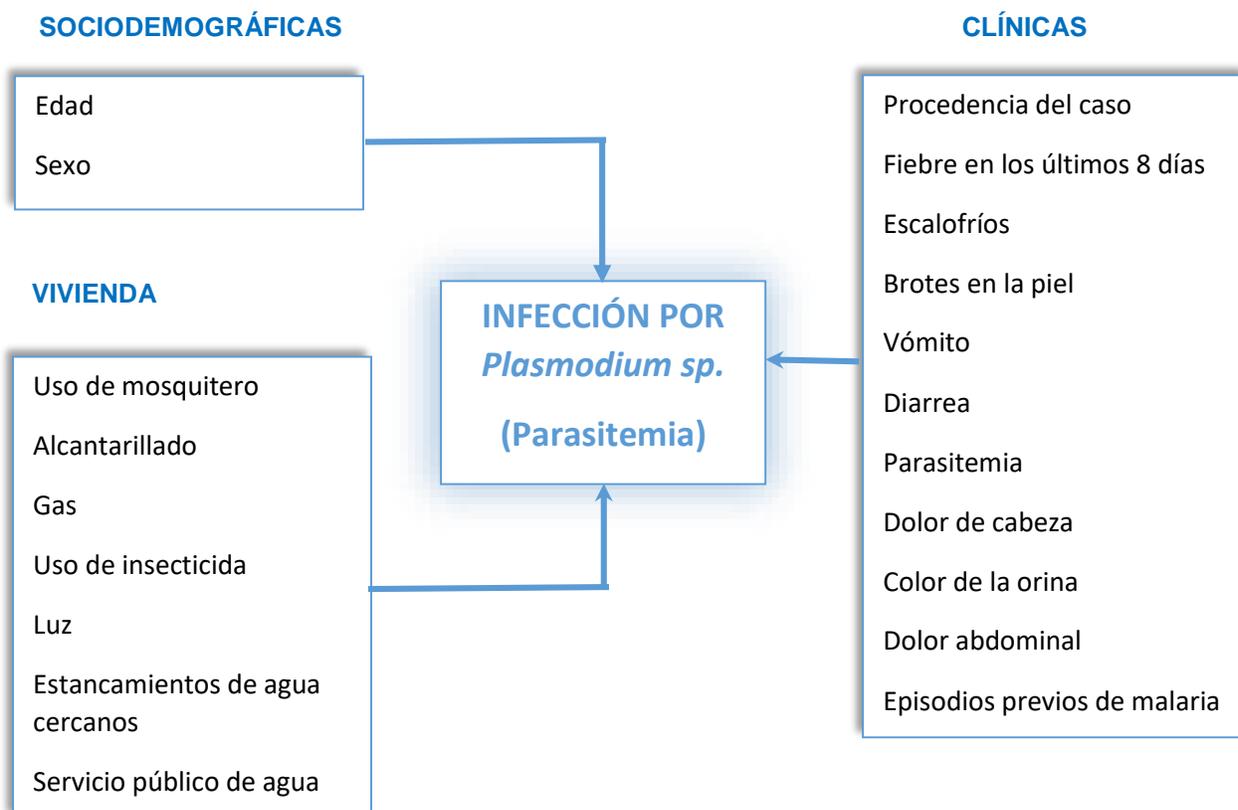
Para el presente estudio, se tomaron todos los datos registrados en la encuesta, incluyendo los resultados reportados de los análisis, que tuvieran la información completa.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Diagrama de variables

La variable dependiente para este estudio fue la infección por *Plasmodium sp.*, con variables independientes agrupadas en 3 factores: Sociodemográficas, Clínicas y de Vivienda.

Figura 2. Diagrama de Variables.



5.5.2 Tabla de variables

Tabla 2. Definición de variables utilizadas en la investigación según naturaleza, nivel de medición y categorías.

Variable N°	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida	Relación
1	Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	De razón	N/A	0 - 100	Años	Independiente
2	Género	Características fenotípicas que definen al sujeto como masculino o femenino	Cualitativa	Nominal	0: Hombre 1: Mujer	N/A	N/A	Independiente
3	Procedencia del caso.	Se refiere al origen de donde se está reportando el caso de malaria.	Cualitativa	Nominal	0: Urbano 1: Rural	N/A	N/A	Independiente

Variable N°	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida	Relación
4	Mosquitero	¿Usa toldillo como método de protección contra mosquitos en las noches?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
5	Insecticida	¿Usa Insecticida como método de protección contra mosquitos en las noches?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
6	Servicio público de agua	¿En su vivienda cuenta con agua potable o tratada?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
7	Servicio público de Luz	¿La vivienda cuenta con energía eléctrica?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
8	Alcantarillado	¿La vivienda cuenta con alcantarillado?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
9	Gas	¿La vivienda cuenta con Gas para preparar los alimentos?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
10	Estancamientos de agua cercanos	¿Cerca de la vivienda existen estancamientos de agua?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
11	Episodios previos de malaria	¿Ha enfermado por malaria alguna vez?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
12	Fiebre en los últimos 8 días	¿Ha tenido fiebre en los últimos 8 días?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
13	Vómito	¿Ha tenido vómito en los últimos 8 días?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
14	Escalofríos	¿Ha tenido escalofríos en los últimos 8 días?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
15	Salpullido	¿Ha presentado brotes en la piel en los últimos 8 días?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
16	Diarrea	¿Ha presentado diarrea últimamente?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
17	Dolor de cabeza	¿Qué nivel presenta?	Cualitativa	Nominal	0: Normal 1: Medio 2: Moderado 3: Severo	N/A	N/A	Independiente
18	Color de la orina	¿Ha notado cambio en la coloración de la orina?	Cualitativa	Nominal	0: Normal 1: Ámbar 2: Marrón	N/A	N/A	Independiente

Variable N°	Nombre	Etiqueta	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías	Rango de valores	Unidad de medida	Relación
19	Dolor abdominal	¿Ha presentado dolor abdominal últimamente?	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No	N/A	N/A	Independiente
20	Infección por <i>plasmodium sp.</i> (parasitemia)	Presencia de parásitos de <i>Plasmodium sp.</i> en sangre confirmado por Gota gruesa y/o PCR	Cuantitativa continua	De razón	N/A	>1	parásitos/ μ L	Dependiente

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

La fuente de información que se utilizó fue secundaria, procedente de una base de datos realizada por la FIDIC y la Gobernación de Amazonas, dentro del proyecto “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad” (10), y la información reportada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (66) de proyección poblacional para el 2016, la cual fue de 41.639 habitantes para el municipio de Leticia y de 8.279 habitantes para el municipio de Puerto Nariño (66).

5.6.2 Instrumento de recolección de la información

La fuente de información que se utilizó es secundaria, por lo tanto, no se requirió instrumento de recolección de información. Sin embargo, la FIDIC construyó la base de datos mediante la aplicación de una encuesta a las personas que presentaban sintomatología asociada a infecciones por *Plasmodium sp.* y a los resultados de la toma de muestras de sangre para identificar parasitemia mediante análisis de gota gruesa (TBS) y PCR, (Ver anexo 1).

5.6.3 Proceso de obtención de la información

La información se obtuvo de la base de datos completa recolectada en el proyecto de investigación “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad”, así como los resultados de estudio realizado por la FIDIC con la respectiva autorización para ser utilizada para este estudio por parte del investigador principal (Anexo 2), y el reporte de datos poblacionales publicados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística – DANE.

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Los errores de selección y clasificación fueron controlados dentro del estudio “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad” que generó la base de datos utilizada en el presente estudio, se tuvieron en cuenta estos errores, partiendo de la selección de las personas que presentaban sintomatología asociada a malaria (*Plasmodium spp.*), así como el diligenciamiento total de la información en el instrumento de recolección de los datos.

Se controló el sesgo de información mediante la revisión de los datos, verificando que la información radicada en la base de datos estuviera completa, identificando posibles errores de digitación, registros repetidos e información ausente.

Por último, se utilizó un modelo multivariado de regresión logística para controlar el sesgo de confusión.

5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se empleó estadística descriptiva para resumir las variables sociodemográficas y de vivienda como zona de toma de muestra, acceso a servicios básicos (agua, luz, alcantarillado), factores de riesgo (estancamientos de agua cercanos, uso de mosquiteros y uso de insecticidas) y género, las cuales se presentan en porcentajes y frecuencias en tablas y gráficas con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las variables de edad y parasitemia (definida por TBS) se informan con su media y desviación estándar (67) y se probó normalidad con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Así mismo se usaron frecuencias y porcentajes para calcular la prevalencia de malaria. Las infecciones mixtas fueron definidas como la detección simultánea de dos o más especies de *Plasmodium spp.*

Las diferencias entre las proporciones fueron establecidas empleando el test exacto de Fisher o χ^2 según los datos observados. La media y desviación estándar (67) se emplearon para los valores de parasitemia. La comparación de las medias para esta variable fue realizada con ANOVA, ajustando la comparación múltiple a través del test de Bonferroni. En el caso de la comparación de medias de la densidad parasitaria de acuerdo al status de infección parasitaria (infección única e infecciones mixtas) se utilizó el T-test.

Posteriormente, se realizaron análisis bivariados según la naturaleza de las variables y las pruebas de normalidad. Las variables cualitativas con el desenlace se analizaron por medio de la prueba χ^2 y cuando el 25% de los datos esperados en las tablas de 2*2 eran menor a 5 se usó la prueba de Fisher. En el caso de las variables con 3 categorías y 4 categorías, según la distribución del porcentaje de los valores observados, se recategorizó para realizar la prueba de Chi o Fisher, según el criterio mencionado. Las variables cuantitativas según las pruebas de normalidad se analizaron por medio de la u de Mann-Whitney.

Para la selección de las variables que se incluyeron en la regresión logística, se incluyeron todas las variables sociodemográficas y de vivienda. Para las variables clínicas solo se incluyó fiebre, debido a que en algunos artículos la han reportado como relacionada a las infecciones mixtas (68-70), teniendo un rol central; las demás variables clínicas no son específicas para este tipo de infecciones mixtas.

Para modelar el riesgo de infección mixta, se empleó un análisis de regresión logística binaria, teniendo como variable dependiente la presencia de infecciones mixtas. Las variables independientes incluidas en el modelo fueron: edad, zona o vereda donde vive, parasitemia reportada por Gota Gruesa, y condiciones de la vivienda como alcantarillado, gas, luz, estancamientos de agua cercanos, uso de mosquiteros y uso de insecticidas. Se utilizó el software STATA 12® para analizar los datos, licenciado para la Universidad Nacional de Colombia (UNAL).

Para establecer posibles perfiles de pacientes con infección por *Plasmodium spp.*, se realizó un método de análisis multivariado, de correspondencias múltiples, teniendo en cuenta la naturaleza de las variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio estimadas en este estudio (fundamentalmente categóricas). El análisis de correspondencias múltiples (MCA) evaluó el grado de participación de variables clínicas y epidemiológicas en la configuración de perfiles o grupos con significancia clínica en términos de similitud o proximidad de las diferentes categorías de las variables, y permitió la incorporación a estos perfiles, de las variables de laboratorio (presencia/ausencia de infección, parasitemia) para observar su comportamiento (71-73). Esto condujo a identificar grupos con significancia clínica a partir de diferentes agrupaciones de categorías de variables, es decir, utilizando este método identificó cómo se agruparon las características sociodemográficas, los factores de riesgo con la infección única o múltiple causada por el protozoo.

Para este análisis se escogieron dos grupos de variables: las variables activas utilizadas en la construcción de ejes factoriales y las variables suplementarias o

ilustrativas que enriquecen la interpretación de los ejes factoriales una vez contruidos (72).

Como variables activas fueron consideradas variables sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas como: edad, sexo, origen, zona, uso de mosquiteros, uso de insecticidas, estancamientos de agua cercanos, fiebre, dolor de cabeza, vómito, escalofrío, diarrea, color de la orina, dolor abdominal, salpullido (rash) y episodios previos de malaria. Para la interpretación de los ejes configurados por las variables activas, se analizaron los valores de contribución de cada categoría, seleccionándose las categorías con más del 2.5 de la contribución (contribución media 40 categorías ($100/40 = 2.5 \%$)) (71).

Las variables ilustrativas fueron la presencia/ausencia de infección por *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* y la parasitemia encontrada por gota gruesa. Para una estimación de la calidad de la representación de cada variable activa en cada eje, se evaluaron los valores de coseno. Los valores test permitieron determinar si la representación de cada categoría dentro de cada eje fue significativamente diferente de 0, teniendo como puntos de corte ≤ -2 o ≥ 2 , dando así, una evaluación de la significancia de cada categoría (71).

La estructura y la formación de los diferentes perfiles se analizaron en una representación gráfica bidimensional. En esta se observa cómo se proyectan sobre cada uno de los ejes, las variables activas (variables epidemiológicas, clínicas y los factores de riesgo) representadas por los cuadros rellenos y las variables ilustrativas nominales (la infección por cada una de las tres especies y parasitemia) mostradas como rombos vacíos. El signo de los valores test, indicaron la posición de cada modalidad en el polo positivo o negativo de cada eje. El tamaño de los cuadros es proporcional a la contribución de cada modalidad dentro del eje más representativo. Teniendo en cuenta la distancia entre las variables representadas en el gráfico, se identificaron posibles relaciones de dependencia y similitud con respecto a las categorías así representadas. Se utilizó el software SPAD-5® para el análisis de correspondencias múltiples (MCA), licenciado para la UNAL.

El análisis multivariado se corrió inicialmente con la variable parasitemia y la variable edad tomándolas como continuas, dando como resultado un valor de aOR 1.00000 (95%CI = 99.9 - 1.01) y significación estadística marginal ($p=0.051$) en parasitemia. Por ello, se categorizaron: Parasitemia 1-1,999; 2,000-4,999; 5,000-9,999 y >9,999 y Edad ≤ 5 ; 6 - 12; 13 - 18; 19 - 30; 31 - 60 y ≥ 60 , lo cual permitió un mejor aporte con resultados estadísticamente significativos que no se perciben al tratar estas variables como continuas.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta que este estudio se basó en información secundaria, con permiso y autorización de la FIDIC para el uso de la base de datos obtenida en su estudio de investigación “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad”, se respetó la información de las personas registradas en dicha base, conforme a la Ley de Habeas Data vigente para Colombia (74), así como lo estipulado en el artículo 15 de la Constitución Nacional sobre la información consignada en bases de datos y la garantía de la confiabilidad y seguridad en el manejo de ellas (75).

Igualmente, este estudio acató los principios éticos promulgados por la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (76), así como los principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación del reporte de Belmont (77), y la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia y que proclama por la protección de la privacidad, dignidad y derechos del individuo, en especial con el artículo 11 que clasifica este estudio como investigación “sin riesgo” (78). Por lo anterior, este estudio se considera sin riesgo para los participantes, sus familias o la comunidad en general.

Por último, la base de datos solo se utilizó con fines investigativos, manipulada únicamente por el investigador principal y los resultados que se obtuvieron en el proyecto de investigación “Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad”, no fueron utilizados para fines distintos a los de estimar la frecuencia de infecciones únicas y múltiples por *Plasmodium sp.* y las posibles asociaciones con factores sociodemográficos, clínicos y de vivienda en los municipios de Leticia y Puerto Nariño. El estudio del cual se utilizó la base de datos contó con la respectiva aprobación del comité de ética de la Universidad del Rosario (ver anexo 3).

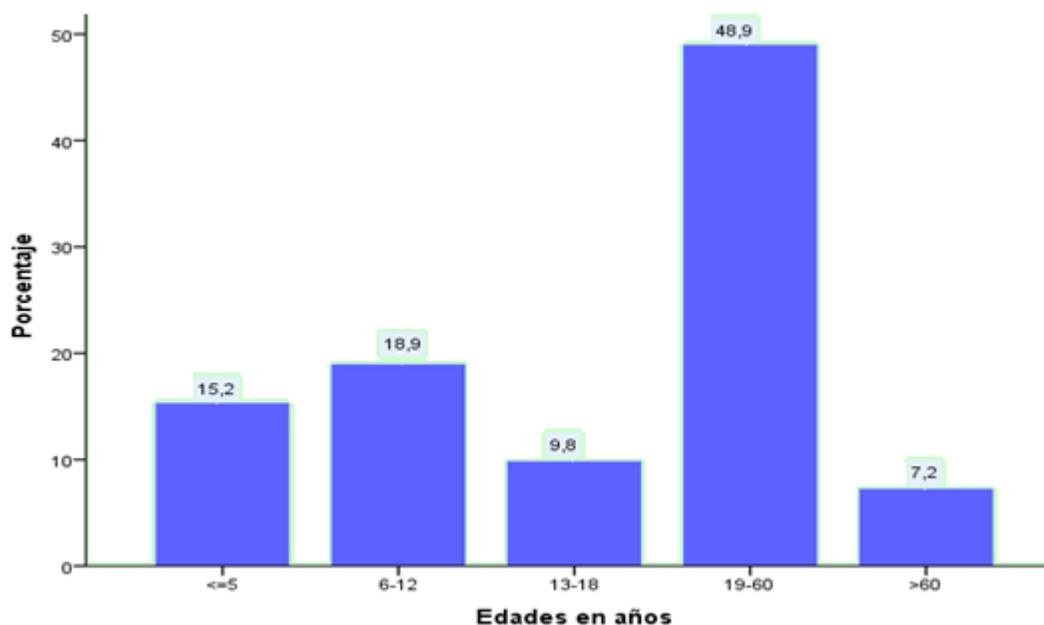
7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ANALIZADA

Dentro de la caracterización de la población, se identificó que el 49,2% (982 casos) correspondió a mujeres. La edad media de la población fue de 26,47 años con una SD de 19,9 y una distribución normal (por prueba de Kolmogórov-Smirnov). La edad más común entre los participantes de la encuesta fue de 4 años, con mediana de 24 años y valores mínimos <1 año y máximo de 97 años.

La mayor parte de los participantes en la encuesta, pertenecían al rango de edades entre 19 y 60 años, representando el 48.9% (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución porcentual de la población participante del estudio.



Del total de la población que se incluyó en el estudio; el 95,7% (n=1910) vive en zona rural, el 68,9% de la población no contaba con los servicios de agua potable, alcantarillado 80,3% y gas 94,8%, mientras que solo el 9,8% no contaban con servicio de luz. La mayor parte de la población que participó en el estudio fue de la zona 4 siendo un 67,1% (n=1338) del total. El 94.3% usa mosquitero, el 40,7% reportó que tiene estancamientos de agua cercanos a la vivienda y el 12,6% utiliza insecticidas.

Tabla 3. Distribución porcentual de la población, según variables sociodemográficas y de vivienda.

Variable		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Género	Masculino	1013	50,8
	Femenino	982	49,2
Tipo de vivienda	Urbana	85	4,3
	Rural	1910	95,7
Agua Potable	Si	621	31,1
	No	1374	68,9
Alcantarillado	Si	393	19,7
	No	1602	80,3
Luz	Si	1799	90,2
	No	196	9,8
Gas	Si	103	5,2
	No	1892	94,8
Uso de Mosquitero	Si	1881	94,3
	No	114	5,7
Uso de Insecticidas	Si	252	12,6
	No	1743	87,4
Estancamientos de Agua Cercanos	Si	811	40,7
	No	1184	59,3
Edad	<=5	304	15,2
	6-12	377	18,9
	13-18	195	9,8
	19-60	976	48,9
	>60	143	7,2
Zona	1	343	17,2
	2	257	12,9
	3	57	2,9
	4	1338	67,1

En cuanto a las variables clínicas, el 88,8% (n=1772) ha presentado fiebre en los últimos 8 días, seguido de dolor de cabeza en un 85,7% (n=1710) (siendo el dolor de cabeza leve el de mayor frecuencia con un 54,2% (n=1082), seguido del moderado 23,6% (n=471) y el que menos se presentó fue el dolor de cabeza severo con un 7,9% (n=157) por debajo incluso de las personas que no reportaron dolor de cabeza), escalofrío en un 61,4%, con color de orina oscuro 54,4% (ámbar 49,2% y marrón 5,2%), episodios previos de malaria en gran porcentaje 48,6% (n=969)

evidenciando la exposición permanente a la enfermedad, sobre todo teniendo en cuenta que la mayor parte de la población es de zona rural y de la zona 4, dolor abdominal 46,6%, vómito 11,3%, diarrea 9,3% y salpullido 3,1% (ver tabla 4).

Tabla 4. Distribución porcentual de la población, según variables Clínicas.

Variable		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Fiebre en los Últimos 8 días	Si	1772	88,8
	No	223	11,2
Dolor de Cabeza	No	285	14,3
	Leve	1082	54,2
	Moderado	471	23,6
	Severo	157	7,9
Vómito	Si	226	11,3
	No	1769	88,7
Escalofrío	Si	1224	61,4
	No	771	38,6
Diarrea	Si	186	9,3
	No	1809	90,7
Color de la Orina	Normal	909	45,6
	Ambar	982	49,2
	Marrón	104	5,2
Dolor Abdominal	Si	929	46,6
	No	1066	53,4
Salpullido	Si	62	3,1
	No	1933	96,9
Episodios Previos de Malaria	Si	969	48,6
	No	1026	51,4

La distribución de las características demográficas y de vivienda de la población según el estado de la infección por *Plasmodium spp* (determinada por biología molecular) se muestra en la Tabla 5; de estos el 12,28% no presentaban la infección, el 45,41% presentaban infecciones únicas y el 42,31% infecciones mixtas. Así mismo, se observó que no hay diferencias significativas en cuanto al género, teniendo en cuenta que los resultados sin infección, con infección única y mixta, presentaron porcentajes similares +/- 5%. Igualmente, Se observó que la población menor de 5 años fue la que presentó mayor infección por *Plasmodium spp*. con respecto al total de la población perteneciente a este grupo etario, en comparación con los demás grupos etarios. Así mismo, el no tener estancamientos de agua cercanos, no garantiza la disminución de presentar la infección por *Plasmodium*

spp., teniendo en cuenta que los resultados indican más personas con infección en condiciones únicas y mixtas 54,8% (n=1094), que los que reportaron tener estancamientos de agua cercanos 32,9% (n=656). Para el uso de mosquiteros, el 94,3% (n=1881) reportaron la utilización de este método de barrera para prevenir picaduras por el vector y disminuir el riesgo de contraer la infección por *Plasmodium spp.*, sin embargo, fue la población que más reportó infecciones por *Plasmodium spp.* tanto únicas 94,2% (n=853) como mixtas 94,3% (n=796) dentro de éste grupo (ver Tabla 5).

Tabla 5. Características demográficas y de vivienda de la población estudiada.

Variable	Sin infección (n=245)		Infección única ^a (n=906)		Infección mixta ^a (n=844)	
	n	%	n	%	n	%
Edad, años						
≤5	54	22.0	138	15.2	112	13.3
6 – 12	38	15.5	174	19.2	165	19.5
13 - 18	17	6.9	88	9.7	90	10.7
19 – 30	51	20.8	164	18.1	152	18.0
31 – 60	75	30.6	275	30.4	263	31.2
≥60	10	4.1	67	7.4	62	7.3
Género						
Masculino	125	51.0	444	49.0	444	52.6
Femenino	120	49.0	462	51.0	400	47.4
Área de muestra						
Zona 1	49	20.0	166	18.3	129	15.3
Zona 2	21	8.6	102	11.3	134	15.9
Zona 3	62	25.3	271	29.9	233	27.6
Zona 4	113	46.1	367	40.5	348	41.2
Tipo de asentamiento						
Rural	224	91.4	791	87.3	755	89.5
Urbano	21	8.6	115	12.7	89	10.5
Estancamientos de agua						
No	90	36.7	555	61.3	539	63.9
Si	155	63.3	351	38.7	305	36.1
Uso de insecticidas						
No	208	84.9	783	86.4	752	89.1
Si	37	15.1	123	13.6	92	10.9
Uso de mosquiteros						
No	13	5.3	53	5.8	48	5.7
Si	232	94.7	853	94.2	796	94.3
Servicio público de gas						
No	230	93.9	854	94.3	808	95.7
Si	15	6.1	52	5.7	36	4.3
Servicio público de luz						

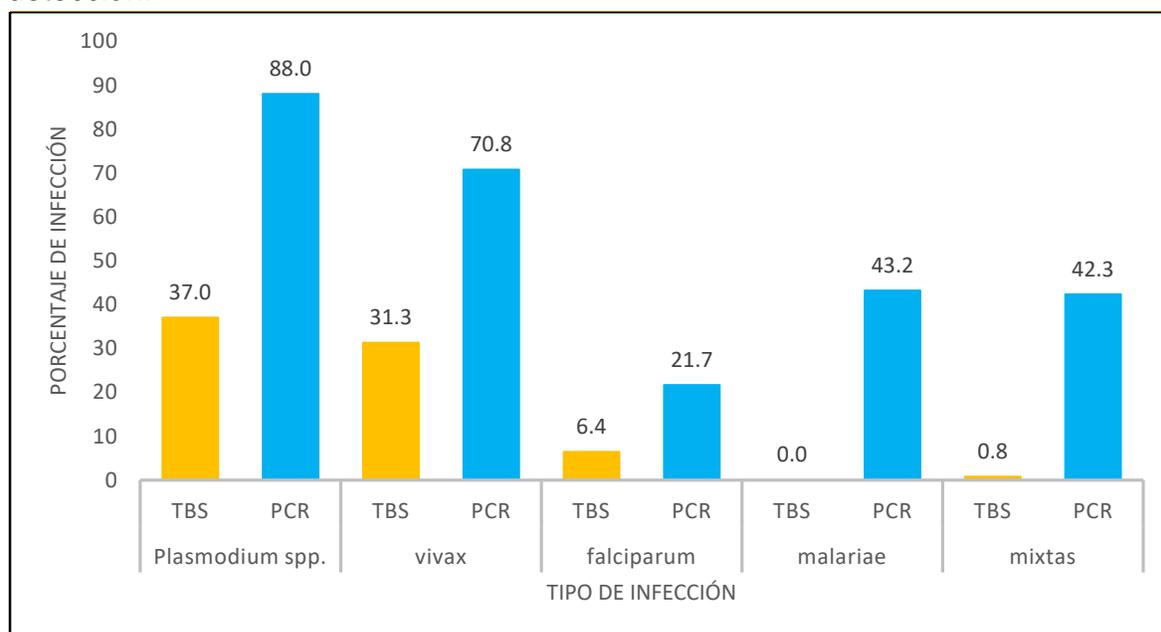
Variable	Sin infección (n=245)		Infección única ^a (n=906)		Infección mixta ^a (n=844)	
	n	%	n	%	n	%
No	18	7.3	78	8.6	100	11.8
Si	227	92.7	828	91.4	744	88.2
Servicio público de agua						
No	207	84.5	613	67.7	554	65.6
Si	38	15.5	293	32.3	290	34.4
Alcantarillado						
No	207	89.5	666	78.6	636	79.2
Si	28	10.5	190	21.4	175	20.8

^a Para determinar el estado de la infección por *Plasmodium spp.*, se tuvo en cuenta la identificación por biología molecular.

7.2 Detección de *Plasmodium spp.* por microscopía convencional y PCR.

Por la técnica de TBS (Análisis de gota gruesa), un 37% (n=737) de la población se identificó como positiva para *Plasmodium spp.*, siendo clasificados el 31.3% (n=625) como *P. vivax*, el 6.4% (n=128) como *P. falciparum* y el 0.8% (n=16) de eventos de infección mixta reportados por esta técnica (Gráfico 2). La densidad parasitaria presentó una variación de 32 a 85,320 parásitos/ μ L sangre (Media: 10,100, SD: 11,603).

Gráfico 2. Frecuencia relativa de la infección parasitaria, las infecciones mixtas y distribución de las especies de *Plasmodium spp.* de acuerdo con la técnica de detección.

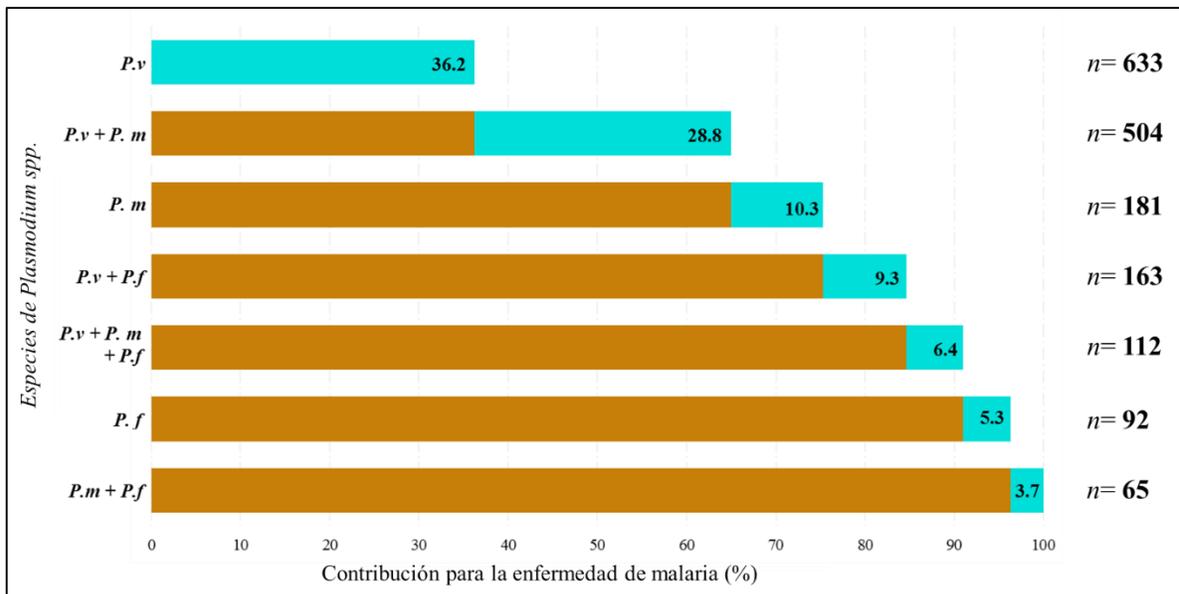


(n= 1,995). Detección por la técnica de Análisis de gota gruesa – TBS. Detección por la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa – PCR

En cuanto a la detección del ADN parasitario, los resultados mostraron que el 88% (n=1,750) cursaban con infección por *Plasmodium spp*, siendo la especie de mayor prevalencia *P. vivax* (70.8%; n=1,412), seguido por *P. malariae* (43.2%; n=862), y finalmente *P. falciparum* (21.7%; n=432); eventos de infecciones mixtas (infección simultanea por ≥ 2 especies) fueron hallados en el 42.3% (n=844) de la población analizada (Grafico 2), la combinación *P. vivax*/*P. malariae* fue la más reportada (n=504) (Grafico 3).

La frecuencia acumulada de las especies de *Plasmodium* y su contribución en la enfermedad de la malaria es de 1.750 personas con identificación molecular del ADN parasitario. P. v = *Plasmodium vivax*; P. m = *Plasmodium malariae*; P. f = *Plasmodium falciparum*.

Gráfico 3. Frecuencia acumulada de las especies de *Plasmodium spp.* y su contribución en la enfermedad de la malaria.



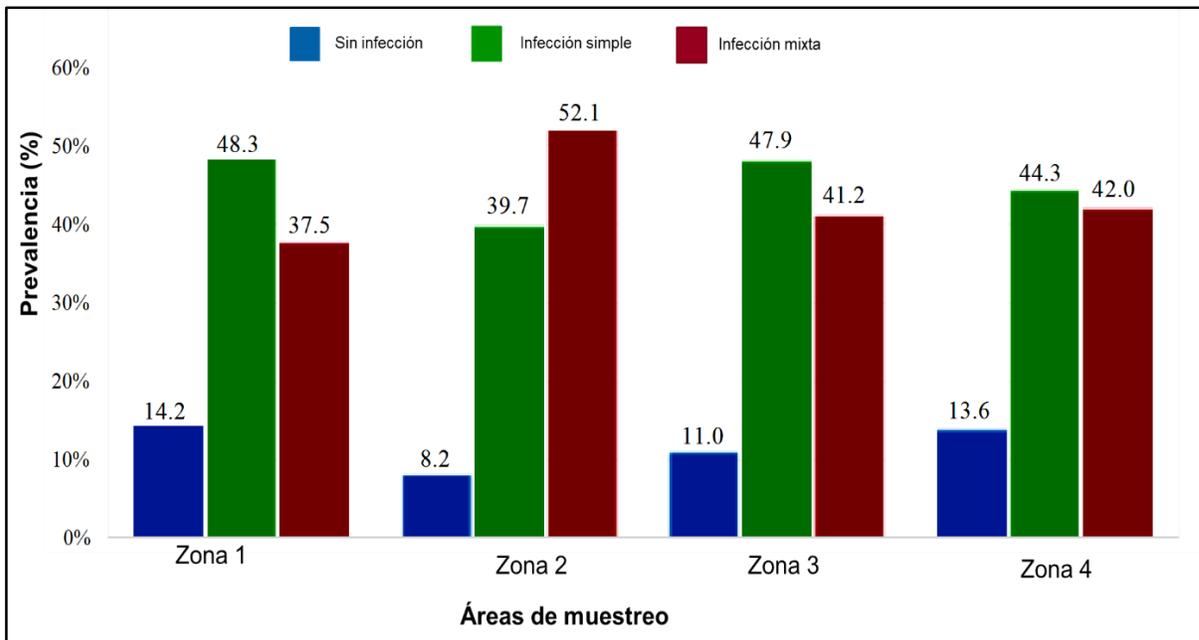
En la generación de la enfermedad de la malaria, los resultados mostraron que el 65% de los casos, estuvieron relacionados con las especies *P. vivax* y *P. malariae* (Grafico 3).

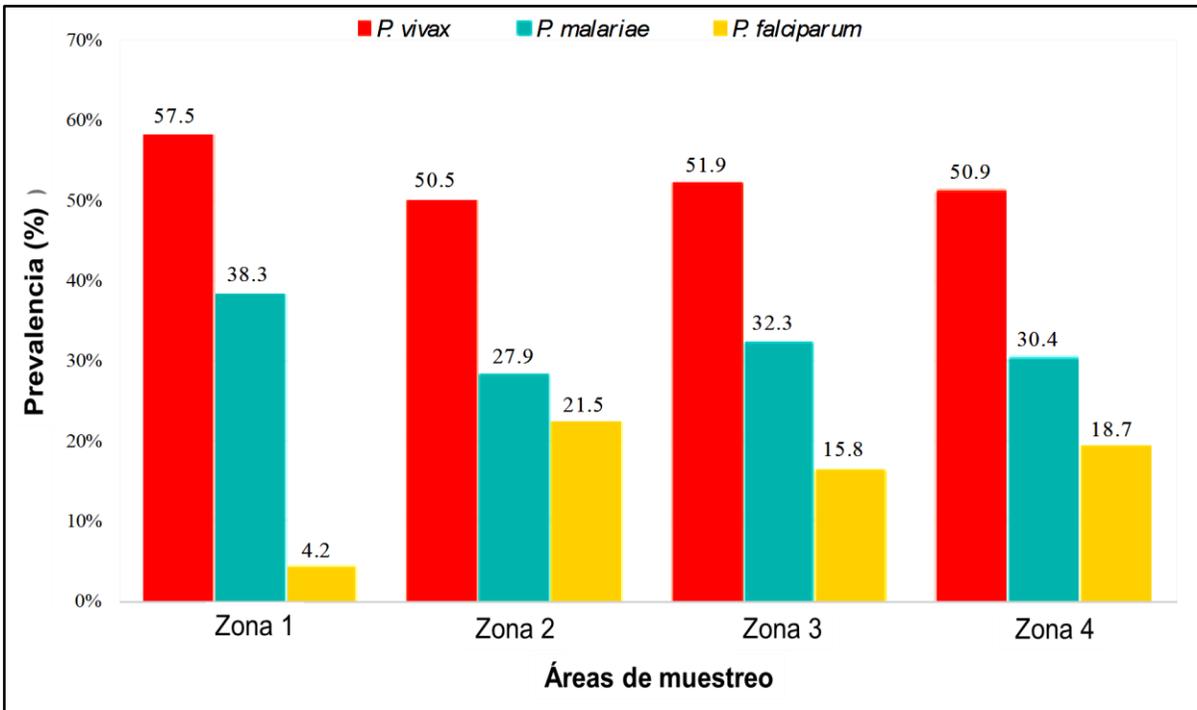
Evaluación de las zonas analizadas y el tipo de Asentamiento.

Análisis adicionales fueron llevados a cabo para evaluar de acuerdo con la zona muestreada el estatus de la infección parasitaria (única y múltiple), la media de la parasitemia y la distribución de las especies de *Plasmodium spp.*

Los resultados de la infección parasitaria mostraron frecuencias parasitarias menores del 48%, no obstante, la zona 2 mostró la mayor prevalencia de infecciones mixtas, con respecto a las demás localidades evaluadas ($p=0.001$) (Gráfico 4).

Gráfico 4. Frecuencia relativa de la infección parasitaria y distribución de las especies de *Plasmodium spp.* de acuerdo con la zona muestreada.

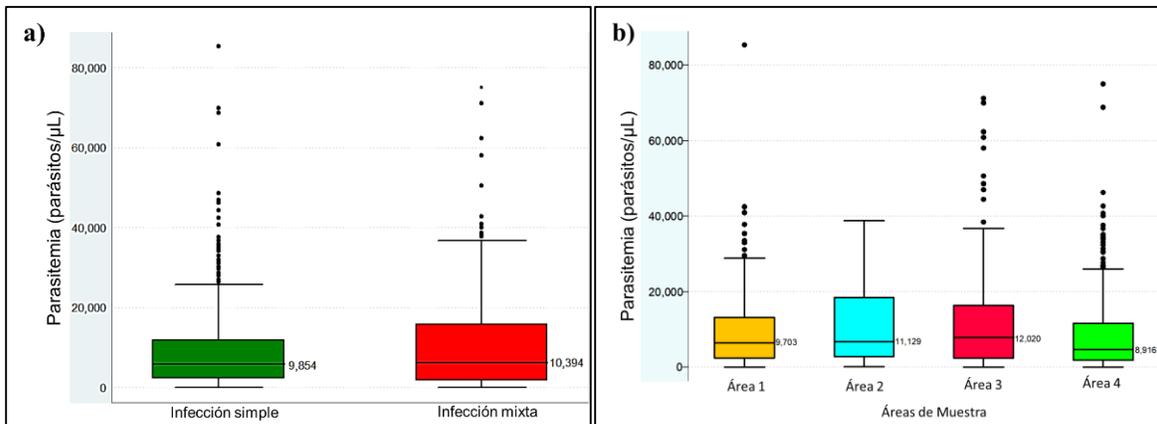




[zona 1 (n=335), zona 2 (n=265), zona 3 (n=567) y zona 4 (n=828)].

La media de la parasitemia fue menor en las infecciones únicas comparadas con las infecciones mixtas (9,854 y 10,394 parásitos/μL respectivamente), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.533$) (Gráfico 5a). En cuanto a la media de la densidad parasitaria, esta varió significativamente dependiendo de la zona muestreada ($p=0.026$). Al hacer el ajuste a través del test de Bonferroni, la corrección mostró diferencias significativas entre la zona 3 y zona 4 ($p=0.022$) (Gráfico 5b).

Gráfico 5. Distribución de la media de la densidad parasitaria.



Parte (a) Comparación de la parasitemia de acuerdo con la zona muestreada.

Parte (b) Comparación de la parasitemia en infecciones únicas e infecciones múltiples.

La línea continua indica la media; los valores superiores e inferiores se encuentran representados por los bigotes; los puntos representan los valores extremos. Se observó diferencia estadísticamente significativa en la media de la parasitemia de la zona 3 y zona 4 (test de Bonferroni).

En cuanto a la distribución de las especies de *Plasmodium spp.* de acuerdo a la zona, los resultados mostraron a *P. vivax* como el de mayor frecuencia (superior al 65%) para casi todas las localidades, exceptuando Punta Brava y Yaguas, donde no se encontró *P. vivax* (Tabla 6), seguido por *P. malariae* (ausente en 7 localidades evaluadas) (Tabla 6), con frecuencias relativas entre 40.7% y 47.7% *P. falciparum* fue el parásito de menor frecuencia en todas las localidades, sin embargo, su prevalencia aumento significativamente en localidades distintas a la zona 1 ($p=0.001$) (Grafico 5b).

Tabla 6. Distribución de las infecciones por especies de *Plasmodium spp.* por cada una de las localidades.

Localidad	Número de muestras	<i>Plasmodium spp.</i>		<i>P. vivax</i>		<i>P. malariae</i>		<i>P. falciparum</i>	
		<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]
Zona 1									
Afasinte	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
Arara	2	2	100	2	100	0	0.0	0	0.0
Barrio Nuevo	4	4	100	4	100	2	50.0	0	0.0
Canan	4	4	100	4	100	0	0.0	1	25.0
El Calderón	1	1	100	1	100	0	0.0	0	0.0
El Porvenir	6	6	100	4	66.7	2	33.3	0	0.0
Humarizal	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
Jardín	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
José María Hernández	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Km 11	9	9	100	6	66.7	9	100	0	0.0
Km 12	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
Km 18	1	1	100	1	100	0	0.0	0	0.0
Km 6	3	3	100	1	33.3	3	100	0	0.0
La Libertad	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
La Nueva Esperanza	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
La Playa	2	1	50.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0
La Sarita	2	1	50.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0
La Unión	1	1	100	1	100	1	100	1	100
Leticia	182	166	91.2	153	84.1	74	40.7	8	4.4
Nazareth	33	26	78.8	20	60.6	22	66.7	0	0.0
Colombia	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
Puerto Triunfo	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
Punta Brava	1	1	100	0	0.0	1	100	0	0.0
San Antonio de los Lagos	31	19	14	2	14	31	19	14	2
San Juan Bosco	1	1	100	1	100	0	0.0	0	0.0

San Juan de los Parente	26	18	69.2	13	50.0	9	34.6	2	7.7
Simón Bolívar	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Victoria Negra	2	1	50.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0
Yaguas	2	2	100	0	0.0	1	50.0	1	50.0
Zaragoza	12	11	91.7	3	25.0	10	83.3	0	0.0

† El porcentaje es calculado tomando el número de muestras tomadas en cada una de las localidades.

Localidad	Número de muestras	<i>Plasmodium</i> <i>spp.</i>		<i>P. vivax</i>		<i>P.</i> <i>malariae</i>		<i>P.</i> <i>falciparum</i>	
		<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]
Zona 2									
20 de Julio	2	2	100	2	100	0	0.0	0	0.0
El Vergel	8	8	100	7	87.5	4	50.0	0	0.0
Mocagua	14	14	100	14	100	5	35.7	3	21.4
Macedonia	34	25	73.5	15	44.1	15	44.1	9	26.5
Palmeras	12	9	75.0	8	66.7	5	41.7	3	25.0
Patrullero	2	2	100	1	50.0	1	50.0	0	0.0
Puerto Esperanza	4	4	100	4	100	2	50.0	2	50.0
Ticoya	8	8	100	6	75.0	5	62.5	3	37.5
Puerto Nariño	15	14	93.3	13	86.7	5	33.3	0	0.0
San Martin de Amacayacu	164	156	95.1	132	80.5	71	43.3	66	40.2
Valencia	2	2	100	1	50.0	1	50.0	1	50.0

† El porcentaje es calculado tomando el número de muestras tomadas en cada una de las localidades.

Localidad	Número de muestras	<i>Plasmodium</i> <i>spp.</i>		<i>P. vivax</i>		<i>P.</i> <i>malariae</i>		<i>P.</i> <i>falciparum</i>	
		<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]
Zona 3									
12 de Octubre	509	450	88.4	364	71.5	230	45.2	110	21.6
Caballo Cocha	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0
7 de Agosto	9	9	100	7	77.8	5	55.6	1	11.1
Boyahuazú	13	11	84.6	10	76.9	4	30.8	0	0.0
Los Lagos	4	4	100	2	50.0	3	75.0	0	0.0
Naranjales	5	5	100	4	80.0	1	20.0	1	20.0
San Juan de Atacuari	25	24	96.0	16	64.0	8	32.0	11	44.0
Tarapoto	1	1	100	1	100	1	100	0	0.0

† El porcentaje es calculado tomando el número de muestras tomadas en cada una de las localidades.

Localidad	Número de muestras	<i>Plasmodium spp.</i>		<i>P. vivax</i>		<i>P. malariae</i>		<i>P. falciparum</i>	
		<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]	<i>n</i>	% [†]
Zona 4									
Nuevo Paraíso	8	6	75.0	3	37.5	4	50.0	3	37.5
Puerto Rico	87	81	93.1	66	75.9	48	55.2	21	24.1
San Francisco	13	10	76.9	9	69.2	5	38.5	0	0.0
San Juan del Soco	110	103	93.6	90	81.8	55	50.0	15	13.6
San Pedro de Tipisca	494	425	86.0	324	65.6	184	37.2	147	29.8
Santa Teresita	30	24	80.0	22	73.3	12	40.0	4	13.3
Santarén	65	47	72.3	36	55.4	21	32.3	12	18.5
Villa Andrea	21	19	90.5	15	71.4	8	38.1	5	23.8

[†] El porcentaje es calculado tomando el número de muestras tomadas en cada una de las localidades.

Finalmente, las infecciones parasitarias fueron evaluadas de acuerdo con el tipo de asentamiento, siendo el asentamiento urbano representado por Leticia y Puerto Nariño y el rural por las demás localidades incluidas. Los resultados mostraron porcentajes de infección similares entre los tipos de asentamiento, no obstante, los índices parasitarios fueron superiores para el área rural (Index: 57.8). Adicionalmente, las infecciones por *P. falciparum*, se encontraron restringidas en su mayoría a asentamientos rurales (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de las infecciones por especies de *Plasmodium spp.* de acuerdo con el tipo de asentamiento.

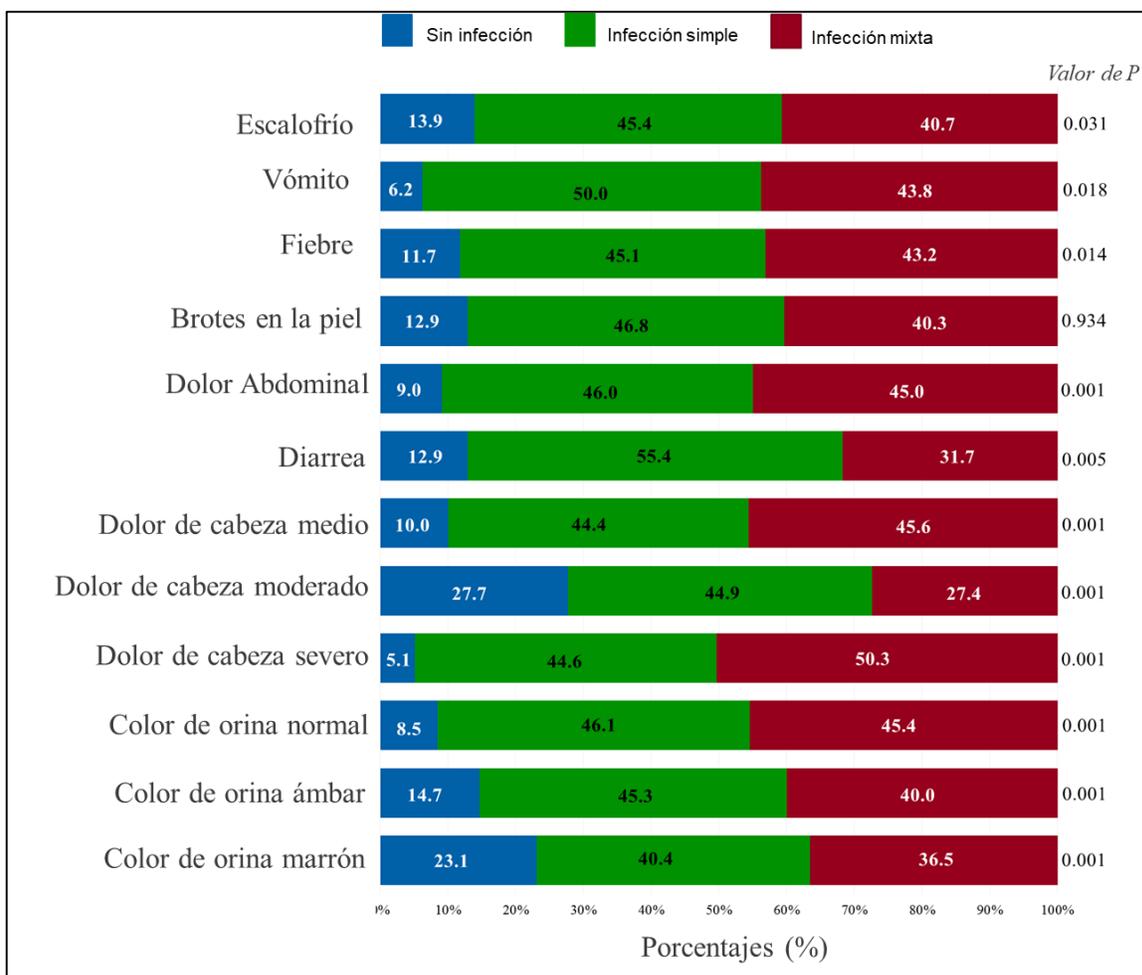
Localidad	Número de muestras	<i>Plasmodium spp.</i>			<i>P. vivax</i>			<i>P. malariae</i>			<i>P. falciparum</i>		
		<i>n</i>	% ⁺	PI [°]	<i>n</i>	% ⁺	PI [°]	<i>n</i>	% ⁺	PI [°]	<i>n</i>	% ⁺	PI [°]
Leticia [†]	182	166	91.2	3.99	153	84.1	3.67	74	40.7	1.78	8	4.4	0.19
Puerto Nariño [†]	15	14	93.3	1.69	13	86.7	1.57	5	33.3	0.6	0	0.0	0
Otras localidades [*]	1,798	1,570	87.3	57.8	1,246	69.3	45.9	78,3	43.5	28.8	42,4	23.6	15.6
Total	1,995	1,750	87.7	22.7	1,412	70.8	18.3	86,2	43.2	11.2	43,2	21.7	5.6

PI= Índice parasitario; [†] Localidades de Leticia y Puerto Nariño correspondiente a tipo de asentamiento urbano; ^{*} Otras localidades correspondientes al tipo de asentamientos rurales; ⁺ Porcentajes calculado a partir del número de muestras tomadas en cada una de las localidades. [°] PI fue calculado tomando el número de habitantes proyectado DANE 2016 (66).

7.3 Perfiles de infecciones por *Plasmodium spp.*

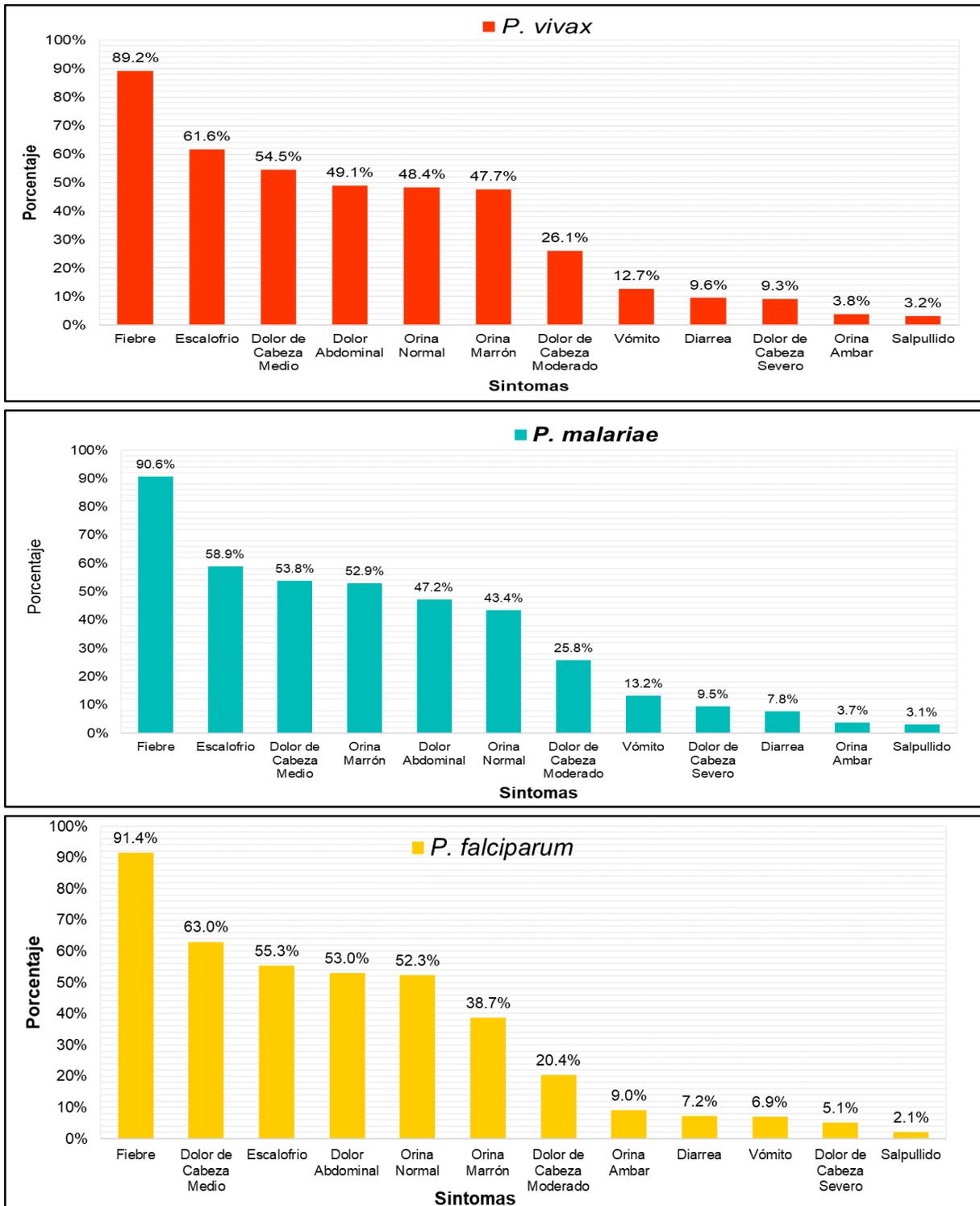
Los síntomas constituyen el perfil clínico, los cuales son referidos por cada participante en la encuesta realizada durante la toma de la muestra. Los síntomas encontrados con mayor frecuencia en población de estudio fueron, vómito y diarrea principalmente en infecciones únicas por *Plasmodium spp.* ($p=0.018$ and 0.005 respectivamente), mientras que dolor de cabeza severo se encontró con mayor frecuencia en población con infecciones mixtas ($p=0.001$) (Grafico 6).

Gráfico 6. Distribución de los síntomas de acuerdo con el estatus de infección por *Plasmodium spp* determinada por PCR.



La distribución de los síntomas fue similar para las especies de *Plasmodium spp.* infectantes, siendo para las tres especies el síntoma de fiebre el de mayor frecuencia (entre 89,2% a 91,4%), mientras que el salpullido fue el de menor aparición en la población (entre 2.1% a 3.2%) (Gráfico 7).

Gráfico 7. Distribución de los síntomas de acuerdo con la especie de *Plasmodium spp* infectante.



Modelos de perfiles mediante análisis de correspondencia múltiples (MCA)

Para identificar los perfiles de infección por *Plasmodium spp*, configurados por variables clínicas y sociodemográficas se realizó el análisis de correspondencias múltiples (79, 80) (Tabla 8). Tras analizar el cambio de inercia en el histograma de valores propios de las variables activas, se observó la configuración de tres ejes principales (Tabla 8 y Figura 8). Alrededor de estos ejes se configuraron tres perfiles (variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con infección por *P. falciparum*, variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con una triple infección (*P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*) y variables epidemiológicas y clínicas relacionadas con una infección doble por *P. vivax* y *P. malariae* (Tabla 8 y Grafico 8).

Tabla 8. Modalidades de variables que configuran cada uno de los perfiles (polo negativo y positivo), teniendo en cuenta los valores de contribución, coseno y valores test.

Polo	Perfil		
	1	2	3
Negativo	Puerto Nariño	Dolor abdominal,	Fiebre
	Zona 4	Antecedentes previos de malaria	Escalofrío
	Dolor de cabeza medio, No estancamientos de agua, No escalofrío, Antecedentes Previos de malaria	No Estancamientos de agua, 19-60 años	Vómito Diarrea
	<i>P. falciparum</i>	Orina de color normal	Puerto Nariño
	Parasitemia 2,000-4,999	Dolor de cabeza moderado	Dolor de cabeza moderado
		Diarrea	Orina de color normal
		No fiebre	Zona 4
		Dolor de cabeza media	<i>P. vivax</i>
		<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>
		<i>P. malariae</i>	Parasitemia >9,999
	<i>P. vivax</i>	Parasitemia 2000-4999	
Positivo	Dolor de cabeza moderado	Fiebre	No dolor de cabeza
	No antecedentes previos de malaria	Color de orina ambar	Color de orina ambar
	No uso de mosquitero	<=5 años	Zona 2
	Escalofrío	Estancamientos de agua	Zona 1
	Vómito	No antecedentes previos de malaria	19-60 años
	Estancamientos de agua	No dolor de cabeza	Leticia
	Uso de insecticidas	No dolor abdominal	No escalofrío
	Dolor de cabeza severo		No fiebre
	Zona 1		
	Leticia		

En negrita se encuentran las variables ilustrativas que enriquecen dichos perfiles.

En el primer perfil se encontraron variables relacionadas con la procedencia de los pacientes, condiciones sanitarias como la presencia de estancamientos cercanos y el uso de mosquiteros e insecticidas como también, algunos síntomas: dolor de cabeza, escalofríos, y vómito. Sin embargo, se observó que proceder de Puerto Nariño (zona 4), sin estancamientos de agua cercanos, con antecedente de malaria, y la presencia de síntomas leves como dolor de cabeza leve sin escalofríos se relacionaron con la infección por *P. falciparum* (Tabla 8).

El segundo perfil configurado por la triple infección por *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*, agrupó además de síntomas y condiciones de sanidad, la edad. Encontrando que una edad de 19-60 años, no estancamientos de agua cercanos, antecedente de malaria, dolor abdominal, orina de color normal, dolor de cabeza leve-moderado, diarrea, no fiebre (Tabla 8).

Sintomatología más severa, junto a la parasitemia fueron variables destacadas en el tercer perfil, donde se encontró la infección doble por *P. vivax* y *P. malariae*. En este se agruparon: vivir en Puerto Nariño, en la zona 4, fiebre, escalofríos, vómito, diarrea, dolor de cabeza moderado, color de orina normal y una parasitemia >9,999 o entre 2,000-4,999 (Tabla 8).

Se llevó a cabo una regresión logística para identificar la fuerza de asociación entre las variables evaluadas y la presencia de infecciones mixtas, utilizando los resultados del OR como un estimador para inferir sobre el grado de asociación que presentan las variables, a pesar de que la prevalencia fue mayor a 40%. Los resultados mostraron asociación en la fiebre (OR 1.91: 1.41-3.04 95%CI), y menor asociación en los eventos de infecciones mixtas y aquellos pacientes con parasitemias entre 2,000 y 4,999 parásitos/ μ L sangre (OR 0.61: 0.38-0.98 95%CI), y aquellos con parasitemias entre 5,000 y 9,99 parásitos/ μ L sangre (OR 0.48: 0.29-0.77 95%CI), no se observaron asociaciones significativas para otras variables incluidas en el modelo (Tabla 9).

Tabla 9. Factores de riesgo asociados a las infecciones mixtas.

Variable	OR ajustado ^a	95%CI	p-value
Edad, años			
≤5	0.91	0.52 - 1.59	0.767
6 - 12	1.11	0.57 - 2.14	0.749
13 - 18	1.12	0.62 - 2.00	0.703
19 - 30	1.13	0.66 - 1.95	0.636
31 - 60	Referencia		
≥60	0.60	0.26 - 1.30	0.237
Género			
Masculino	Referencia		
Femenino	1.17	0.85 - 1.61	0.307
Área de Muestreo			
Zona 1	0.93	0.59 - 1.48	0.787
Zona 2	1.43	0.84 - 2.48	0.183
Zona 3	0.43	0.14 - 1.30	0.138
Zona 4	Referencia		
Estancamientos de Agua			
No	Referencia		
Si	0.98	0.67 - 1.38	0.926
Uso de Insecticida			
No	Referencia		
Si	0.91	0.77 - 1.07	0.284
Uso de Mosquitero			
No	Referencia		
Si	0.77	0.39 - 1.52	0.463
Servicio público de Gas			
No	Referencia		
Si	0.83	0.57 - 1.20	0.332
Servicio público de Luz			
No	Referencia		
Si	0.81	0.46 - 1.42	0.472
Servicio público de agua			
No	Referencia		
Si	1.55	0.88 - 2.71	0.122
Alcantarillado			
No	Referencia		
Si	0.61	0.34 - 1.11	0.112
Fiebre			
No	Referencia		
Si	1.91	1.41 - 3.04	0.031
Parasitemia			
1-1,999	0.90	0.58 - 1.37	0.629
2,000-4,999	0.61	0.38 - 0.98	0.043
5,000-9,999	0.48	0.29 - 0.77	0.003
>9,999	Referencia		

Al analizar la fuerza de asociación entre estas variables de acuerdo a la combinación de las especies parasitarias, los resultados mostraron asociaciones

positivas entre la zona 1 y la infección mixta *P. vivax* y *P. malariae* (aOR 2.13: 1.33-3.42 95%CI); el acceso a servicio de agua con infecciones mixtas por *P. malariae* y *P. falciparum* (aOR 6.90: 4.98-8.28 95%CI) y triple infecciones (infecciones simultáneas por las tres especies evaluadas) (aOR 3.05: 1.20-7.74 95%CI), así mismo, la fiebre estuvo relacionada a la triple infección (aOR 2.91: 1.55-4.14 95%CI). Como variables con menor asociación se encontró la parasitemia (5,000 a 9,999 parásitos/ μ L sangre) en *P. malariae* y *P. falciparum* (ORaj 0.18: 0.35-0.93 95%CI) y para los eventos de triple infección menor asociación con parasitemias superiores a 2,000 parásitos/ μ L sangre y la zona 1 (Tabla 10).

Tabla 10. Regresión logística para modelar la relación entre factores de riesgo y la combinación de especies infectantes.

Variable	COMBINACIÓN DE ESPECIES DE PARASITOS							
	<i>P. vivax</i> y <i>P. malariae</i>		<i>P. vivax</i> y <i>P.</i> <i>falciparum</i>		<i>P. malariae</i> y <i>P.</i> <i>falciparum</i>		<i>P. vivax</i> y <i>P. malariae</i> y <i>P. falciparum</i>	
	OR ajustado ^a	95%CI	OR ajustado ^a	95%CI	OR ajustado ^a	95%CI	OR ajustado ^a	95%CI
Edad, años								
≤5	0.87	0.48 - 1.58	1.15	0.40 - 3.27	0.56	0.10 - 3.00	1.16	0.40 - 3.34
6 - 12	0.88	0.43 - 1.77	0.82	0.33 - 2.03	0.85	0.25 - 2.83	1.41	0.60 - 3.30
13 - 18	0.95	0.51 - 1.76	1.18	0.41 - 3.34	0.97	0.23 - 4.10	1.62	0.58 - 4.47
19 - 30	1.13	0.66 - 1.95	1.36	0.59 - 3.12	0.71	0.19 - 2.64	1.39	0.58 - 3.35
31 - 60				Referencia				
≥60	0.41	0.16 - 1.00	1.80	0.56 - 5.71	0.76	0.47 - 1.23	1.03	0.21 - 4.99
Género								
Masculino				Referencia				
Femenino	1.00	0.71 - 1.40	0.86	0.47 - 1.56	1.84	0.71 - 4.72	1.59	0.86 - 2.96
Área de muestra								
Zona 1	2.13	1.33 - 3.42	0.29	0.83 - 1.05	0.77	0.43 - 1.39	0.88	0.20 - 1.67
Zona 2	1.29	0.74 - 2.24	2.03	0.89 - 4.62	0.23	0.27 - 1.98	1.06	0.41 - 2.75
Zona 3	0.66	0.18 - 2.45	1.43	0.29 - 7.10	0.83	0.52 - 1.34	0.78	0.98 - 1.65
Zona 4				Referencia				
Estancamiento de agua								
No				Referencia				
Si	1.11	0.77 - 1.60	0.85	0.44 - 1.61	1.42	0.52 - 3.88	0.72	0.36 - 1.41
Uso de insecticida								
No				Referencia				
Si	0.96	0.81 - 1.14	0.78	0.51 - 1.19	0.75	0.36 - 1.54	1.06	0.74 - 1.51
Uso de mosquitero								
No				Referencia				
Si	0.73	0.49 - 1.12	0.58	0.18 - 1.82	1.03	0.11 - 8.96	3.32	0.41 - 9.31
Servicio público de gas								
No				Referencia				
Si	0.74	0.34 - 1.06	1.02	0.46 - 2.29	1.70	0.52 - 5.49	1.05	0.47 - 2.34
Servicios público de luz								
No				Referencia				
Si	0.60	0.49 - 1.57	2.05	0.58 - 7.20	1.78	0.20 - 9.89	1.48	0.41 - 5.27

COMBINACIÓN DE ESPECIES DE PARASITOS

Variable	<i>P. vivax</i> y <i>P. malariae</i>		<i>P. vivax</i> y <i>P. falciparum</i>		<i>P. malariae</i> y <i>P. falciparum</i>		<i>P. vivax</i> y <i>P. malariae</i> y <i>P. falciparum</i>	
	OR ajustado ^a	95%CI	OR ajustado ^a	95%CI	OR ajustado ^a	95%CI	OR ajustado ^a	95%CI
Servicio público de agua								
No	Referencia							
Si	0.88	0.70 - 2.42	0.93	0.30 - 2.85	6.90	4.98 - 8.28	3.05	1.20 - 7.74
Alcantarillado								
No	Referencia							
Si	1.33	0.29 - 1.56	0.52	0.15 - 1.77	1.90	0.54 - 2.69	2.34	0.12 - 3.92
Fiebre								
No	Referencia							
Si	0.67	0.95 - 1.85	0.50	1.71 - 1.48	0.91	0.68 - 2.98	2.91	1.55 - 4.14
Parasitemia								
1-1,999	1.55	0.99 - 2.44	0.67	0.31 - 1.44	0.49	0.16 - 1.47	0.43	0.17 - 1.04
2,000-4,999	0.93	0.55 - 1.58	0.78	0.33 - 1.82	0.61	0.17 - 2.16	0.44	0.21 - 0.92
5,000-9,999	0.94	0.56 - 1.57	0.63	0.25 - 1.57	0.18	0.35 - 0.93	0.26	0.09 - 0.68
>9,999	Referencia							

Valores en ambos= p<0.05

^aOR Ajustado por edad, área, parasitemia (TBS), acceso a servicios básicos (agua pública y suministro de electricidad, alcantarillado), estancamiento de agua, uso de mosquitero y de insecticidas.

8. DISCUSIÓN

Las condiciones climáticas y ambientales de la geografía Sur Americana, brindan condiciones favorables para la circulación del parásito *Plasmodium spp.*, afectando la efectividad de las medidas de control, y favoreciendo que enfermedades transmitidas por vectores, especialmente la malaria, se constituya como un importante problema de salud pública en países como Colombia (81).

La población de la Amazonía colombiana representa un grupo vulnerable a presentar elevada morbi-mortalidad por malaria, no obstante, se cuenta con poca información que describa las redes de transmisión de la enfermedad y las características socio-espaciales que influyen en la dispersión del parásito en esta importante región (5, 82, 83). Este estudio describió la micro-epidemiología de tres especies de *Plasmodium spp.*, y malaria mixta en pobladores de 4 zonas (57 localidades), que habitan en las riberas del río Amazonas y el río Loretuyacu.

La mayor parte de la población de este estudio provenía de zonas rurales, el tipo de residencia que se construye en estas zonas está constituida por viviendas de tipo palafíticas, con techos de hoja de palma, paredes de madera y en algunos casos carentes de las mismas, exponiendo a sus habitantes al entorno y en una relación más cercana a los ecosistemas propios del vector, por lo que se incrementa la probabilidad de adquirir infecciones parasitarias (43), y al mismo tiempo limitan las acciones de control, tales como las fumigaciones con insecticidas residuales de aspersión en paredes cuando las viviendas carecen de las mismas.

En la búsqueda activa de infecciones parasitarias, el uso simultáneo de técnicas moleculares y microscopia convencional evidenció para esta última una limitación en la detección de infecciones por *Plasmodium* en los habitantes. Permitió a su vez el diagnóstico de *P. malariae* e infecciones mixtas de malaria (Figura 3), generando gran proporción de subdiagnóstico, resultados que concuerdan con lo reportado en otras áreas geográficas (84, 85). El uso de TBS como herramienta diagnóstica de malaria, puede ser insuficiente, conllevar a subregistros (principalmente en casos de malaria mixta) y a limitaciones en el suministro del tratamiento oportuno. Por lo tanto, la infección por parásitos en las muestras analizadas por TBS requieren confirmación con técnicas de mayor sensibilidad como las moleculares, las cuales permiten un adecuado diagnóstico de las infecciones por malaria principalmente en población sintomática (21, 38, 81).

El empleo de técnicas moleculares permite la identificación de gran número de infecciones parasitarias y elevados índices parasitarios (Tabla 7). En municipios

colombianos localizados en la región pacífica y el departamento de Antioquia han presentado reportes similares a los obtenidos en este estudio, de infección e índices de parasitarios (86), a los obtenidos en este estudio.

Como ha sido reportado previamente para Colombia, *P. vivax* fue de mayor frecuencia y contribución en malaria para todas las localidades evaluadas (Grafico 3) (87, 88). Resultados previos en población del Amazonas peruano, mostraron variación en la frecuencia de esta especie de acuerdo a escala espacial (por comunidades o zonas), no obstante esto no se observó en la población del Amazonas colombiano (89).

La segunda especie en frecuencia y contribución a la enfermedad fue *P. malariae* (Grafico 2 y Grafico 3). Esta especie parasitaria presenta una gran prevalencia en el África sub-Sahariana, y en el sureste de Asia (90). Estudios muestran una estrecha relación filogenética con *P. brasilianum*, siendo este último causante de fiebre en monos del nuevo mundo, y encontrándose como agente de infección natural en indígenas de Venezuela recientemente. No obstante, dada su identidad en secuencia (identidad ~99%), algunos autores han sugerido que estos dos parásitos podrían ser considerados como una única especie y sus infecciones consideradas como eventos de antropozoonosis. Adicionalmente, dentro de los programas de control de la malaria, sus reservorios naturales (monos del nuevo mundo), deben ser tenidos en cuenta como focos de infección parasitaria (91-93).

P. falciparum presentó una menor prevalencia y contribución a los casos de malaria en la población analizada. Esta especie ha sido reportada como especie de alta prevalencia en población afro-descendiente e individuos Duffy negativos (94). A pesar de lo anterior, se observó una distribución diferencial de la frecuencia de infección de acuerdo con el tipo de asentamiento, siendo las infecciones por este parásito mayores en población rural (Grafico 4b y Tabla 7).

En cuanto a los niveles de parasitemia, los menores valores fueron reportados para la población de la zona 4 (Grafico 5b). Más del 50% de los habitantes de esta zona presentaban episodios previos de malaria. En zonas endémicas ha sido descrito que individuos que se encuentran expuestos al parásito desde temprana edad pueden llegar a generar algún grado de inmunidad, por lo que cuando son expuestos a nuevas infecciones, pueden presentar niveles de parasitemias bajos (95, 96), esto podría explicar los resultados de la parasitemia encontrados para la población de esta zonas.

Más del 40% de la población analizada presentaba infecciones mixtas (Grafico 2 y Grafico 4). El uso de estas herramientas diagnósticas permite realizar una detección acertada y de alta sensibilidad de las especies parasitarias involucradas en las infecciones. Además, el conocimiento del estado de infección del individuo permite al clínico el manejo terapéutico adecuado, y en términos de salud pública se brindan datos que mejoran los programas de monitoreo y vigilancia de la malaria (39, 97).

La población incluida en el estudio, que reportó la utilización de Mosquiteros como método de barrera para prevenir picaduras del vector y disminuir el riesgo de contraer la infección por *Plasmodium spp.*, fue la población que más reportó infecciones por *Plasmodium spp.* tanto únicas dentro de éste grupo (ver Tabla 5), esto puede presentarse debido a las características propias de comportamiento del vector y de la población expuesta, sobre todo en asentamientos rurales.

La evaluación de los factores asociados a infecciones mixtas, mostraron que las parasitemias elevadas estuvieron menos asociadas con infecciones simultáneas por *P. falciparum* y *P. malariae*, (Tabla 9 y Tabla 10). Para estas dos especies parasitarias, ha sido reportada la protección cruzada (98), por lo que la inmunidad resultante de las infecciones de estas especies posiblemente favorecería la aparición de bajas parasitemias.

En este contexto, evaluamos si la población del estudio presentaba perfiles específicos vinculados con la presencia simultánea de las especies de *Plasmodium* evaluadas, encontrando como síntoma de mayor frecuencia la fiebre en todas las especies parasitarias (Grafico 7) y dolor de cabeza para las infecciones mixtas (Grafico 6). Al evaluar a través del análisis de MCA las relaciones de dependencia existentes entre las variables activas e ilustrativas, los resultados mostraron tres perfiles configurados (Tabla 8 y Grafico 7).

Los resultados de este análisis configuraron un primer perfil que sugieren que variables como dolor de cabeza, diarrea, episodios previos de malaria, se presentan en la población independiente de la especie o el status de infección (única o mixta); ha sido descrito que en regiones donde se presenta una constante circulación del parásito (regiones endémicas), como la región del Amazonas colombiano, la inmunidad derivada de estas infecciones, permite al individuo generar un curso clínico con sintomatología inespecífica (99).

Un segundo perfil se configuró con la triple infección y población entre los 19 a 60 años (Grafico 1, Tabla 8 y Grafico 7b). Frecuencias elevadas de infecciones mixtas fueron observadas en este grupo etario, que está constituido por población

económicamente activa, por lo que pueden ser los individuos de mayor exposición a las picaduras de mosquitos y por lo tanto a la transmisión del parásito. La actividad económica de la región está relacionada con la explotación artesanal de madera, la pesca, la minería y el cultivo artesanal en chagra o conuco (parcelas cultivadas al interior de la selva), situaciones que favorecen la transmisión de la enfermedad y limitan la efectividad de las medidas del control del parásito (81, 87, 100).

El tercer perfil configurado, incluyó síntomas severos (comprendiendo fiebre) e infección mixta de *P. vivax* and *P. malariae* (Tabla 8). Los resultados de este perfil apoyan el modelo de regulación de poblaciones dependiente de la densidad descrito anteriormente (98, 101, 102). Debido a que una especie parasitaria exhibe mayor densidad o prevalencia e influye en el crecimiento de otra especie parasitaria (retardando su crecimiento), de manera tal que cuando la de mayor frecuencia excede el threshold de densidad, se activan en el huésped síntomas propios del cuadro clínico (fiebre, escalofríos, entre otros), manteniendo la estabilidad de la dinámica poblacional de las especies parasitarias (103); estos mecanismos de regulación dependientes de densidad han sido descritos en población con elevada frecuencia de *P. falciparum* (98, 101, 102)

No obstante, para dar soporte a los resultados obtenidos, estudios de seguimiento son necesarios con el fin de caracterizar los eventos de infección mixta, evaluar la ecología de dichas infecciones y los factores que influyen en la coexistencia de más de una especie de *Plasmodium* en un mismo hospedero incluyendo datos como el tratamiento recibido y técnicas cuantitativas para una mejor cuantificación de la parasitemia.

Finalmente, los resultados obtenidos mostraron algunas zonas dentro de la región del Amazonas colombiano asociadas a eventos de infección parasitaria, encontrando la infección mixta (*P. vivax* and *P. malariae*), asociada con localidades de la zona 1, puerto Nariño y la zona 4 (Tabla 8 y Tabla 10). Adicionalmente, infecciones por *P. falciparum* se encontraron concentradas en la población rural, principalmente en localidades de la zona 4 (Tabla 7 y Tabla 8).

Eventos de infecciones por especies parasitarias pueden ser favorecidos por características propias del huésped, las cuales pueden beneficiar la interacción entre el parásito y la célula diana, traduciéndose en un mayor éxito de estas infecciones (104-106). Adicionalmente, la región de procedencia también beneficia este tipo de infecciones, puesto que para poblaciones endémicas la probabilidad de picaduras y transmisión es mayor (97, 107-109). No obstante, algunos estudios indican que las infecciones mixtas pueden ocurrir en menor proporción con respecto

a lo que se espera por azar, explicado por mecanismos de competencia entre las especies como el nicho ecológico o la generación de inmunidad cruzada (97, 107, 110). En población del Amazonas colombiano, se encontró una elevada ocurrencia de infecciones mixtas, como se ha descrito para países como India (39), Tailandia (111), Papua New Guinea (97) and Brazil (112).

Estudios previos han propuesto la existencia de un mecanismo de regulación densidad-dependiente que interactúa con otros factores como la respuesta inmune especie-genotipo específica, resultando en la estabilización de la población total de *Plasmodium*, encontrando episodios no independientes de infección con cada especie (101), resultados que podrían explicar los hallazgos de este estudio, en donde la parasitemia de acuerdo al tipo de infección (única o mixta) presenta valores de las medias similares (Figura 6a), sugiriendo que la existencia de más de una especie en un mismo organismo no parece tener un efecto aditivo en el número de parásitos circulantes.

La coexistencia de más de una especie parasitaria en un mismo individuo puede estar mediada por factores del hospedero y del patógeno, entre los que se describen: i) respuesta inmune del hospedero, la cual va dirigida inicialmente contra la especie o genotipo de mayor densidad, favoreciendo la persistencia en el hospedero de las infecciones de menor densidad (98); ii) preferencia de las especies por los distintos dianas celulares a infectar: *P. vivax* invade reticulocitos, *P. malariae* eritrocitos maduros y *P. falciparum* todo tipo de células rojas, adicionalmente estas tres especies presentan ciclo de vida con distinta temporalidad entre etapas (ciclos pre-eritocíticos y eritocíticos difieren entre las especies) (39, 108, 113); y iii) el modelo de coexistencia entre especies/genotipos, el cual es controlado a través de mecanismos de regulación dependientes de la densidad parasitaria. Este modelo indica que la densidad parasitaria de una especie (la de mayor prevalencia en la población) mantiene una regulación a la baja de la densidad de la segunda especie en coinfección (la de menor prevalencia). No obstante, cuando la de mayor prevalencia excede el límite, se activa un mecanismo que actúa en conjunto con la respuesta inmune del huésped para limitar esta infección parasitaria. Una vez se controla la densidad del parásito, dicho mecanismo es apagado y por ende, se incrementa el crecimiento poblacional de la segunda especie en coinfección, favoreciendo la persistencia de las infecciones mixtas en el huésped (98, 101, 108, 114).

La modulación de estos mecanismos depende en gran medida del huésped. En individuos procedentes de regiones no endémicas, factores relacionados con los

hallazgos clínicos parecen tener un rol central en la regulación de la densidad de las especies parasitarias, siendo la fiebre un mecanismo clave (101).

Factores espaciales influyen en la interacción parásito - huésped - vector, contribuyendo en la modulación y dinámica de la malaria, esto contribuye a la aparición de focos de alta transmisión o focos calientes en una misma área geográfica (115, 116). La importancia de estos focos radica en que en estas áreas se mantiene alta circulación del parásito, facilitando la dispersión de este a otras localidades y contribuyendo a la circulación de la infección (117, 118).

Mayores análisis son requeridos para la definición de focos calientes de infección. A nivel del parásito es necesario realizar la detección en series temporales, que permitan establecer si dichos eventos se deben a infecciones transitorias o corresponden a focos de transmisión. A nivel geoespacial se deben determinar mapas de riesgo y de distribución de la población (vector y huésped) que permitan determinar las localidades que presenten existencia de agrupación de la enfermedad (34, 116, 118). Identificar focos dentro de una región, localidades o zonas específicas de alta transmisión permite el diseño de estrategias de manejo adecuadas y dirigidas prioritariamente al manejo de dichos focos, contribuyendo a la disminución eficaz del ciclo de transmisión del parásito (117-119).

Este estudio analizó información resultante de un estudio de búsqueda activa de pacientes sintomáticos en localidades aisladas geográficamente, las cuales no cuentan con puntos de atención de salud cercanos. Adicionalmente, el promedio de ingresos económicos de las familias de esta zona es inferior a 250 dólares al mes, por lo que la movilización hacia los centros de salud (ubicados en Puerto Nariño o Leticia) les representa un gasto considerable (cerca de 20 dólares por desplazamiento), por lo que gran parte de estas infecciones no cuentan con tratamiento y vigilancia por parte de los programas de control. Es así como la región del Amazonas colombiano presenta subregistro y muchos casos de malaria se pueden estar escapando de los sistemas de vigilancia de salud en Colombia.

Mayores esfuerzos en el control de la malaria son requeridos para progresar hacia la eliminación, por lo que la comprensión de patrones de distribución de especies parasitarias y factores que podrían estar influyendo en la transmisión de la malaria en el Amazonas colombiano, se hacen tan importantes. Se espera que los resultados derivados de este estudio brinden conocimiento adicional de las infecciones de malaria para esta importante región. La información generada en este estudio podría contribuir en la definición de zonas a priorizar y en las cuales las

medidas de prevención y control de la malaria sean más eficientes, permitiendo así la disminución de la incidencia de la malaria con miras a la erradicación.

9. CONCLUSIONES

EL riesgo de infección por *Plasmodium spp.* en la población que presenta sintomatología asociada a malaria en asentamientos humanos del Trapecio Amazónico fue de 88%, siendo mayor la presentada por *P. vivax* y la menor por *P. falciparum*.

Factores clínicos y de vivienda podrán ayudar a entender el riesgo de infección por *Plasmodium spp.* partiendo de los resultados de este estudio, en donde se encontró que las variables que se asocian al riesgo de infecciones únicas y mixtas por *Plasmodium spp.* para la población que presenta sintomatología asociada a malaria en el Trapecio Amazónico son; la fiebre, vivir en el municipio de Leticia y sus alrededores (para *P. vivax* y *P. malariae*), contar con servicio de agua potable (para *P. malariae* y *P. falciparum*, y para triple infección por *Plasmodium spp.*). no hubo factores sociodemográficos asociados.

La variable con menor asociación se encontró la parasitemia (5,000 a 9,999 parásitos/ μ L sangre) en *P. malariae* y *P. falciparum* y para los eventos de triple infección con parasitemias superiores a 2,000 parásitos/ μ L sangre.

La utilización de Mosquiteros como método de barrera para prevenir picaduras del vector y disminuir el riesgo de contraer la infección por *Plasmodium spp.*, no es una garantía en la disminución de los casos de infecciones por *Plasmodium spp.* debido a que es importante considerar las características propias de comportamiento del vector, los horarios de mayor actividad y las costumbres de la población expuesta, sobre todo en asentamientos rurales.

Existe un subregistro de las infecciones por *Plasmodium spp.* Principalmente las relacionadas con *P. malariae* en población del trapecio amazónico. Así como una alta frecuencia de infecciones mixtas, que no son identificadas por TBS, limitando el tratamiento oportuno, siendo para estos casos el análisis por PCR la técnica de mayor sensibilidad, que permite un adecuado diagnóstico de las infecciones, principalmente las mixtas.

Más del 40% de la población analizada presentaba infecciones mixtas, evidencia de una alta ocurrencia de infecciones mixtas en el Amazonas colombiano, lo cual contrasta con lo reportado en países como India, Tailandia, Papua, Nueva Guinea y Brasil.

Los resultados sugieren la agrupación de diferentes factores relacionados con infecciones por especies de *Plasmodium spp.*, aportando elementos que servirán en la toma de decisiones dentro de la formulación de nuevas estrategias en la vigilancia de la malaria.

El Modelo de regulación dependiente de la densidad parasitaria, en donde la fiebre tiene un rol central, modula la frecuencia de las infecciones mixtas (que en este caso fue se observó en *P. vivax* y *P. malariae*) de la población.

Los síntomas de mayor frecuencia reportados por la población participante del estudio fueron; fiebre en todas las especies parasitarias de *Plasmodium* y dolor de cabeza severo para las infecciones mixtas.

10. RECOMENDACIONES

Se requieren realizar nuevos estudios para la identificación de focos calientes de alta transmisión de la infección parasitaria, permitiendo su caracterización dentro de la región: aportando al diseño de estrategias adecuadas, dirigidas prioritariamente al manejo de dichos focos, contribuyendo a la disminución eficaz del ciclo de transmisión del parásito, y en el que se puedan determinar mapas de riesgo y de distribución de la población (vector y huésped) que permitan identificar las localidades que presenten existencia de agrupación de la enfermedad.

Importante la realización de estudios en donde se pueda indagar sobre la posible presencia de parasitemia mixta en los vectores de *Plasmodium spp.*

Estudio que se enfoque en identificar la presencia de parasitemia por *P. malariae* en animales domésticos y silvestres domesticados, que pueden funcionar como huéspedes y reservorios.

Caracterizar la población en cuanto al entorno donde están ubicadas las viviendas y la densidad vectorial, lo cual servirá para profundizar en cuanto a las zonas de riesgo y las condiciones estructurales de las viviendas que favorecen la propagación de la enfermedad.

En próximos estudios incluir pacientes asintomáticos para estimar con mayor exactitud la distribución de los parásitos en la población.

Detección en series temporales, que permitan establecer si los brotes que se presentan en algunos años se deben a infecciones transitorias o corresponden a focos de transmisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. World Malaria Report. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2016.
2. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *The Lancet*. 2014;383(9918):723-35.
3. Arria Mea. Ecoepidemiología de las enfermedades tropicales en países de la cuenca amazónica. *Perú Med Exp Salud Pública*. 2005;22(3).
4. Pineda FYea. Evaluación del Programa de Control de la Malaria en la Amazonía Colombiana. *Salud Pública*. 2004;6 (Sup. 1):40-9.
5. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica: Aumento de casos de malaria, 15 de febrero de 2017. Washington, D.C. 2017.
6. PAHO/WHO. Report on the Situation of Malaria in the Americas, 2000-2015. 2017.
7. PAHO. Report on the situation of malaria in the Americas 2012. Panamerican Health Organization. 2013.
8. Arevalo-Herrera Mea. Malaria in selected non-Amazonian countries of Latin America. *Acta tropica* 2012;121(doi:10.1016/j.actatropica.2011.06.008):303-14.
9. Carebilla MA. Plan de Desarrollo Amazonas 2016-2019. Gestión y Ejecución para el Bienestar, la Conservación Ambiental y la Paz. Amazonas Dd, editor. Leticia - Amazonas2015.
10. Amazonas FldIdC-FaGd. Estrategias de prevención y control de malaria en el Amazonas, en respuesta al reciente brote de la enfermedad. 2015.
11. Boletín Epidemiológico: Vigilancia de la malaria en Colombia. *Boletín*. 2010 SE 49.
12. Rodrigues JC UG, Araújo RM, Narváez PC, Valencia SH. Epidemiology and control of malaria in Colombia. 2011.
13. Poveda GWR. Evidencias de la asociación entre brotes epidémicos de malaria en Colombia y el fenómeno del niño-oscilación del sur. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias* 1997 21(81):421-9.

14. Delgado LC, K. and Rodríguez, A. Utilidad de los sensores remotos climáticos en la prevención y diagnóstico de condiciones ambientales asociadas a la dinámica de enfermedades tropicales: la malaria en el estado de Sucre, Venezuela. 2006.
15. Salud. OPdISOMdl. Alerta Epidemiológica aumento de casos de malaria.15 de febrero de 2017. 2017.
16. WHO. Malaria entomology and vector control. World Health Organization Geneva, Switzerland. 2015;32.
17. Valle DaT, J.M. Large-scale drivers of malaria and priority areas for prevention and control in the Brazilian Amazon region using a novel multi-pathogen geospatial model. *Malaria Journal*. 2014;13:1-13.
18. da Silva NSea. Epidemiology and control of frontier malaria in Brazil: lessons from community-based studies in rural Amazonia. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(doi:10.1016/j.trstmh.2009.12.010):343-50.
19. Godfray HC. Mosquito ecology and control of malaria. *Journal of Animal Ecology*. 2013;82:15-25.
20. Anyanwu PE, Fulton, J., Evans, E. & Paget, T. Exploring the role of socioeconomic factors in the development and spread of anti-malarial drug resistance: a qualitative study. *Malaria Journal*. 2017;16:1-15.
21. Ferreira MU, Castro MC. Challenges for malaria elimination in Brazil. *Malar J*. 2016;15(1):284.
22. da Silva-Nunes Mea. Amazonian malaria: asymptomatic human reservoirs, diagnostic challenges, environmentally-driven changes in mosquito vector populations, and the mandate for sustainable control strategies. *Acta Tropical*. 2012;121(3)(doi:10.1016/j.actatropica.2011.10.001):281-91.
23. Pérez Lea. La malaria en el Amazonas conocimientos, prácticas, prevalencia de parasitemia y evaluación entomológica en mayo de 1997. *Biomédica*. 1999;19(2):93-102.
24. Hivat H, Bretas, G. Ecology of *Anopheles darlingi* root with respect to vector importance. *Parasit Vectors*. 2011;4(177).
25. al. UNdCSAe. Hacia un CONPES INDÍGENA amazónico: construyendo una política pública integral para los pueblos indígenas de la Amazonia colombiana. Zárate CG, editor2012.

26. Barthem R, Charvet, A., Montag, L., & Lanna, A. Global interntiional waters assessment. Amazon Basin. 2004.
27. Hiwat HaB, G. Ecology of Anopheles darlingi root with respect to vector importance. Parasites & Vectores. 2011;4:1-13.
28. Tadei WP, Thatcher BD, Santos JM, Scarpassa VM, Rodrigues IB, Rafael MS. Ecologic observations on anopheline vectors of malaria in the Brazilian Amazon. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1998;59(2):325-35.
29. Confalonieri UE, Margonari, C. and Quintao, A. F. Environmental change and the dynamics of parasitic diseases in the Amazon. Acta Tropica. 2014;129:33-41.
30. al. TWe. Effect of environmental change on malaria in the amazon region of brazil. Wagenigen: UR Frontis. 2005:págs. 113-23).
31. Olson SHea. Links between Climate, Malaria, and Wetlands in the Amazon Basin. Emerging Infectious Diseases. 2009;15(4):659-62.
32. Delgado Lea. Utilidad de los sensores remotos climáticos en enfermedades tropicales. 2004.
33. Osborn Fea. Caracterización Ecoregional de los Vectores de Malaria en Venezuela. Boletín de Malariología y Salud Ambiental. 2004.
34. Bannister-Tyrrell M, Verdonck K, Hausmann-Muela S, Gryseels C, Muela Ribera J, Peeters Grietens K. Defining micro-epidemiology for malaria elimination: systematic review and meta-analysis. Malar J. 2017;16(1):164.
35. Anyanwu PE, Fulton J, Evans E, Paget T. Exploring the role of socioeconomic factors in the development and spread of anti-malarial drug resistance: a qualitative study. Malaria journal. 2017;16(1):203.
36. Driss A, Hibbert JM, Wilson NO, Iqbal SA, Adamkiewicz TV, Stiles JK. Genetic polymorphisms linked to susceptibility to malaria. Malaria journal. 2011;10:271.
37. Gutierrez JB, Galinski MR, Cantrell S, Voit EO. From within host dynamics to the epidemiology of infectious disease: Scientific overview and challenges. Mathematical biosciences. 2015;270(Pt B):143-55.
38. Nino CH, Cubides JR, Camargo-Ayala PA, Rodriguez-Celis CA, Quinones T, Cortes-Castillo MT, et al. Plasmodium malariae in the Colombian Amazon

region: you don't diagnose what you don't suspect. *Malaria journal*. 2016;15(1):576.

39. Singh US, Siwal N, Pande V, Das A. Can Mixed Parasite Infections Thwart Targeted Malaria Elimination Program in India? *BioMed research international*. 2017;2017:2847548.
40. Zimmerman PA, Mehlotra RK, Kasehagen LJ, Kazura JW. Why do we need to know more about mixed Plasmodium species infections in humans? *Trends in parasitology*. 2004;20(9):440-7.
41. Singhanetra-Renard A. Population movement, socio-economic behavior and the transmission of malaria in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1986;17(3):396-405.
42. Ijumba JNea. Malaria transmission risk variations derived from different agricultural practices in an irrigated area of northern Tanzania. *Medical and Veterinary Entomology*. 2002;16:28-38.
43. Kazembe LN, Mathanga DP. Estimating risk factors of urban malaria in Blantyre, Malawi: A spatial regression analysis. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016;6(5):376-81.
44. Konradsen Fea. Strong association between house characteristics and malaria vectors in Sri Lanka. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003;68(2):177-81.
45. Butraporn P, Sornmani S, Hungsapruak T. Social, behavioural, housing factors and their interactive effects associated with malaria occurrence in east Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1986;17(3):386-92.
46. Guthmann JPea. Environmental factors as determinants of malaria risk. A descriptive study on the northern coast of Peru. *Tropical Medicine and International Health*. 2002;7(6):518-25.
47. al. DMGe. Factores de riesgo de Malaria en una región endémica de Sri Lanka.pdf. *Medicina Tropical*. 1998;5:533-42.
48. el Samani FZ, Willett WC, Ware JH. Nutritional and socio-demographic risk indicators of malaria in children under five: a cross-sectional study in a Sudanese rural community. *J Trop Med Hyg*. 1987;90(2):69-78.
49. Vaca-Marín MA. Fatores de risco e perspectivas do controle da malaria na fronteira de Chiapas-México- com Guatemala.: Instituto Oswaldo Cruz; 1994.

50. Rodríguez UC, Rivera, M. and Rebaza, I. H. Factores de riesgo para Malaria por *Plasmodium vivax* en una población rural de Trujillo, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2007;24(1):35-9.
51. Osorio Lea. Travel histories as risk factors in the analysis of urban malaria in Colombia. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004;71(4):380-6.
52. Camargo-Ayala ea. High *Plasmodium malariae* Prevalence in an Endemic Area of the Colombian Amazon Region. *PloS one* 11, e0159968, doi:10.1371/journal.pone.0159968. 2016.
53. Perú. MdSd. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de malaria. Serie de Normas Técnicas. 2003;39:1-112.
54. INS O, MSPS. Guía para la atención clínica integral del paciente con malaria. 2010.
55. Takken Wea. Effect of environmental change on malaria in the amazon region of brazil. 2005.
56. Salud INd. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública - Malaria. 2016.
57. Alger J. Diagnóstico Microscópico de la malaria gota gruesa y extendido fino. *Rev Med Hond*. 1999;67:216-8.
58. Niño CH, Cubides JR, Camargo-Ayala PA, Rodríguez-Celis CA, Quiñones T, Cortés-Castillo MT, et al. *Plasmodium malariae* in the Colombian Amazon region: you don't diagnose what you don't suspect. *Malaria Journal*. 2016;15(1).
59. Mendoza NMea. Diagnóstico de malaria por el método de la PCR anidada. *Biomédica*. 2001;21:320 - 7.
60. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016;167(3):610-24.
61. Lalremruata A, Jeyaraj S, Engleitner T, Joanny F, Lang A, Belard S, et al. Species and genotype diversity of *Plasmodium* in malaria patients from Gabon analysed by next generation sequencing. *Malar J*. 2017;16(1):398.
62. Oguike MCea. *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* circulate simultaneously in African communities. *International journal for parasitology* 2011;41(doi:10.1016/j.ijpara.2011.01.004.):677-83.

63. Instituto Nacional de Salud Protocolo de vigilancia en salud pública de la malaria 2016.
64. Tobón CA. Clínica de la malaria complicada debida a *P. falciparum* Estudio de casos y controles en Tumaco y Turbo - Colombia. *IATREIA*. 2006;19(4):339-55.
65. Tobón A. Signos de peligro en pacientes con malaria.pdf. *Biomédica*. 2009;29:320-9.
66. DANE. Estimaciones de Población para Colombia 1985 - 2005 y Proyecciones de Población 2005 - 2020. . Información estadística DANE. 2005:1-193.
67. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17050.
68. Carmona-Fonseca J, Arango Flórez E. Mixed malaria: Prevalence in Colombia and Latin America 2012. 334-46 p.
69. Galvis FS. PCR anidada y PCR convencional en el diagnóstico de *Plasmodium vivax* y *P. falciparum*. *Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas*. 2013;11(1):21 - 8.
70. Collins WEJ, G. M. *Plasmodium malariae*: parasite and disease. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(doi:10.1128/CMR.00027-07):579-92.
71. Del Rio-Ospina L, Soto-De Leon SC, Camargo M, Sanchez R, Moreno-Perez DA, Perez-Prados A, et al. Multiple high-risk HPV genotypes are grouped by type and are associated with viral load and risk factors. *Epidemiology and infection*. 2017;145(7):1479-90.
72. Lebart L, Morineau A, Piron M. *Statistique Exploratoire Multidimensionnelle*. Paris: Dunod 1995. 439 p.
73. Escofier B, Pagés J. *Análisis factoriales simples y múltiples: objetivos, métodos e interpretación*. España: Universidad del País Vasco 1992. 286 p.
74. Ley Estatutaria Habeas Data, Pub. L. No. 1266 del 31 de diciembre (2008).
75. Constitución Política de Colombia. Asamblea General Constitucional. Colombia 1991., Stat. Título II. Capítulo I. Art. 15. pág. 2. (1991).
76. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta bioethica*. 2000;6:321-34. , (1989).

77. Informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento USA., (1979).
78. Resolución 8430 de octubre 4 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud., (1993).
79. Lana RM, Riback TIS, Lima TFM, da Silva-Nunes M, Cruz OG, Oliveira FGS, et al. Socioeconomic and demographic characterization of an endemic malaria region in Brazil by multiple correspondence analysis. *Malaria journal*. 2017;16(1):397.
80. Ayele D, Zewotir T, Mwambi H. Multiple correspondence analysis as a tool for analysis of large health surveys in African settings. *African health sciences*. 2014;14(4):1036-45.
81. Barbosa S, Gozze AB, Lima NF, Batista CL, Bastos Mda S, Nicolete VC, et al. Epidemiology of disappearing Plasmodium vivax malaria: a case study in rural Amazonia. *PLoS neglected tropical diseases*. 2014;8(8):e3109.
82. PAHO. Report on the situation of malaria in the Americas 2012. Panamerican Health Organization. 2013.
83. Recht J, Siqueira AM, Monteiro WM, Herrera SM, Herrera S, Lacerda MVG. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: current challenges in malaria control and elimination. *Malar J*. 2017;16(1):273.
84. Alemu A, Fuehrer HP, Getnet G, Kassu A, Getie S, Noedl H. Comparison of Giemsa microscopy with nested PCR for the diagnosis of malaria in North Gondar, north-west Ethiopia. *Malaria journal*. 2014;13:174.
85. Wangai LN, Karau MG, Njiruh PN, Sabah O, Kimani FT, Magoma G, et al. Sensitivity of microscopy compared to molecular diagnosis of p. Falciparum: implications on malaria treatment in epidemic areas in kenya. *African journal of infectious diseases*. 2011;5(1):1-6.
86. Rodriguez JC, Uribe GA, Araujo RM, Narvaez PC, Valencia SH. Epidemiology and control of malaria in Colombia. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106 Suppl 1:114-22.
87. Castellanos A, Chaparro-Narvaez P, Morales-Plaza CD, Alzate A, Padilla J, Arevalo M, et al. Malaria in gold-mining areas in Colombia. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2016;111(1):59-66.

88. Camargo-Ayala PA, Cubides JR, Nino CH, Camargo M, Rodriguez-Celis CA, Quinones T, et al. High *Plasmodium malariae* Prevalence in an Endemic Area of the Colombian Amazon Region. *PloS one*. 2016;11(7):e0159968.
89. Carrasco-Escobar G, Gamboa D, Castro MC, Bangdiwala SI, Rodriguez H, Contreras-Mancilla J, et al. Micro-epidemiology and spatial heterogeneity of *P. vivax* parasitaemia in riverine communities of the Peruvian Amazon: A multilevel analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):8082.
90. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium malariae*: parasite and disease. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(4):579-92.
91. Lalremruata A, Magris M, Vivas-Martinez S, Koehler M, Esen M, Kempaiah P, et al. Natural infection of *Plasmodium brasilianum* in humans: Man and monkey share quartan malaria parasites in the Venezuelan Amazon. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1186-92.
92. Fandeur T, Volney B, Peneau C, de Thoisy B. Monkeys of the rainforest in French Guiana are natural reservoirs for *P. brasilianum*/*P. malariae* malaria. *Parasitology*. 2000;120 (Pt 1):11-21.
93. Fuentes-Ramirez A, Jimenez-Soto M, Castro R, Romero-Zuniga JJ, Dolz G. Molecular Detection of *Plasmodium malariae*/*Plasmodium brasilianum* in Non-Human Primates in Captivity in Costa Rica. *PloS one*. 2017;12(1):e0170704.
94. Lo E, Yewhalaw D, Zhong D, Zemene E, Degefa T, Tushune K, et al. Molecular epidemiology of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria among Duffy-positive and Duffy-negative populations in Ethiopia. *Malaria journal*. 2015;14:84.
95. Collins WE, Jeffery GM. A retrospective examination of sporozoite- and trophozoite-induced infections with *Plasmodium falciparum* in patients previously infected with heterologous species of *Plasmodium*: effect on development of parasitologic and clinical immunity. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;61(1 Suppl):36-43.
96. Pombo DJ, Lawrence G, Hirunpetcharat C, Rzepczyk C, Bryden M, Cloonan N, et al. Immunity to malaria after administration of ultra-low doses of red cells infected with *Plasmodium falciparum*. *Lancet*. 2002;360(9333):610-7.
97. Mehlotra RK, Lorry K, Kastens W, Miller SM, Alpers MP, Bockarie M, et al. Random distribution of mixed species malaria infections in Papua New Guinea. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2000;62(2):225-31.

98. Bruce MC, Day KP. Cross-species regulation of malaria parasitaemia in the human host. *Current opinion in microbiology*. 2002;5(4):431-7.
99. Arevalo-Herrera M, Lopez-Perez M, Medina L, Moreno A, Gutierrez JB, Herrera S. Clinical profile of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in low and unstable malaria transmission settings of Colombia. *Malar J*. 2015;14:154.
100. Triana-Moreno LA, Rodríguez NC, García J. Chagras' agroforestral system dynamics as the basis for indigenous production in the Amazonian Trapezium (Colombia). *Agronomía Colombiana*. 2006;24(1):158-69.
101. Bruce MC, Day KP. Cross-species regulation of *Plasmodium* parasitemia in semi-immune children from Papua New Guinea. *Trends in parasitology*. 2003;19(6):271-7.
102. Bruce MC, Donnelly CA, Alpers MP, Galinski MR, Barnwell JW, Walliker D, et al. Cross-species interactions between malaria parasites in humans. *Science*. 2000;287(5454):845-8.
103. Gurarie D, Zimmerman PA, King CH. Dynamic regulation of single- and mixed-species malaria infection: insights to specific and non-specific mechanisms of control. *Journal of theoretical biology*. 2006;240(2):185-99.
104. Zimmerman PA, Ferreira MU, Howes RE, Mercereau-Puijalon O. Red blood cell polymorphism and susceptibility to *Plasmodium vivax*. *Advances in parasitology*. 2013;81:27-76.
105. Lawaly YR, Sakuntabhai A, Marrama L, Konate L, Phimpraphi W, Sokhna C, et al. Heritability of the human infectious reservoir of malaria parasites. *PloS one*. 2010;5(6):e11358.
106. Quin JE, Bujila I, Cherif M, Sanou GS, Qu Y, Vafa Homann M, et al. Major transcriptional changes observed in the Fulani, an ethnic group less susceptible to malaria. *eLife*. 2017;6.
107. Mehlotra RK, Kasehagen LJ, Baisor M, Lorry K, Kazura JW, Bockarie MJ, et al. Malaria infections are randomly distributed in diverse holoendemic areas of Papua New Guinea. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002;67(6):555-62.
108. Bruce MC, Macheso A, McConnachie A, Molyneux ME. Comparative population structure of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium falciparum* under different transmission settings in Malawi. *Malaria journal*. 2011;10:38.

109. McKenzie FE, Bossert WH. Mixed-species Plasmodium infections of humans. *The Journal of parasitology*. 1997;83(4):593-600.
110. Chiyaka C, Mukandavire Z, Das P, Nyabadza F, Hove-Musekwa SD, Mwambi H. Theoretical analysis of mixed Plasmodium malariae and Plasmodium falciparum infections with partial cross-immunity. *Journal of theoretical biology*. 2010;263(2):169-78.
111. Zhou M, Liu Q, Wongsrichanalai C, Suwonkerd W, Panart K, Prajakwong S, et al. High prevalence of Plasmodium malariae and Plasmodium ovale in malaria patients along the Thai-Myanmar border, as revealed by acridine orange staining and PCR-based diagnoses. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 1998;3(4):304-12.
112. Cavasini MT, Ribeiro WL, Kawamoto F, Ferreira MU. How prevalent is Plasmodium malariae in Rondonia, western Brazilian Amazon? *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2000;33(5):489-92.
113. Bruce MC, Macheso A, Galinski MR, Barnwell JW. Characterization and application of multiple genetic markers for Plasmodium malariae. *Parasitology*. 2007;134(Pt 5):637-50.
114. Bruce MC, Macheso A, Kelly-Hope LA, Nkhoma S, McConnachie A, Molyneux ME. Effect of transmission setting and mixed species infections on clinical measures of malaria in Malawi. *PloS one*. 2008;3(7):e2775.
115. Ostfeld RS, Glass GE, Keesing F. Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. *Trends in ecology & evolution*. 2005;20(6):328-36.
116. Stresman GH, Giorgi E, Baidjoe A, Knight P, Odongo W, Owaga C, et al. Impact of metric and sample size on determining malaria hotspot boundaries. *Scientific reports*. 2017;7:45849.
117. Bousema T, Drakeley C, Gesase S, Hashim R, Magesa S, Mosha F, et al. Identification of hot spots of malaria transmission for targeted malaria control. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(11):1764-74.
118. Bousema T, Griffin JT, Sauerwein RW, Smith DL, Churcher TS, Takken W, et al. Hitting hotspots: spatial targeting of malaria for control and elimination. *PLoS medicine*. 2012;9(1):e1001165.
119. Valle D, Lima JM. Large-scale drivers of malaria and priority areas for prevention and control in the Brazilian Amazon region using a novel multi-pathogen geospatial model. *Malaria journal*. 2014;13:443.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

No. _____

Para participar en el proyecto:
**ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE MALARIA EN EL AMAZONAS, EN
RESPUESTA AL RECIENTE BROTE DE LA ENFERMEDAD**

Desarrollado por:
**GOBERNACIÓN DEL AMAZONAS
FUNDACIÓN INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA DE COLOMBIA (FIDIC)**

Este formulario de consentimiento informado está diseñado para ser aplicado a pacientes febriles, con sospecha de malaria activa, a los cuales se les invita a participar en el proyecto.

Es importante que lea y entienda ciertos puntos en la realización de este estudio:

- a. La participación en este estudio es totalmente voluntaria, está en libertad de retirar su consentimiento.
- b. La naturaleza de esta investigación, el propósito, las limitaciones, riesgos e inconvenientes, además de cualquier información pertinente al resultado de la prueba, le serán explicadas por el equipo de atención (personal capacitado y autorizado por el proyecto).
- c. Si tiene algún interrogante sobre el estudio, por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, quienes con mucho gusto, le contestarán sus preguntas.
- d. CONFIDENCIALIDAD: Toda la información que usted nos brinde será de carácter confidencial y para propósitos exclusivos de la *Línea de Investigación de Biología Molecular de Parásitos*, de manera que solamente usted y el equipo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Los resultados de éste estudio ingresarán a la base de datos y serán confidenciales. Su nombre no será usado en ninguna parte de este estudio. Los registros médicos derivados serán archivados por la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC) y se emplearán con fines exclusivos de la *Línea de Investigación de Biología Molecular de Parásitos*. Si la información derivada del estudio se publica o se presenta en reuniones científicas, no se usará ningún tipo de información personal, en su lugar se utilizarán códigos.
- e. Este estudio se clasifica como una “**Investigación con riesgo mínimo**” y se cumplirá con las normas establecidas por el Ministerio de protección social colombiano (Resolución 008430 de 1993).
- f. Los datos recopilados durante la ejecución del proyecto son de carácter personal y por lo tanto estarán bajo la Ley 1581 de 2012, Decreto 1377 de 2013, de Protección de datos personales. Adicionalmente, estos no serán empleados para otros fines sin el consentimiento del titular del dato, serán conservados por el tiempo requerido para la investigación y no serán entregados a terceros sin autorización.
- g. El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos contemplados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

SOLO INGRESARÁ AL ESTUDIO LA PERSONA QUE FIRME ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO. SE LE RECUERDA QUE SU PARTICIPACIÓN ES TOTALMENTE VOLUNTARIA.

INFORMACIÓN AL PACIENTE

Justificación y objetivos de la Investigación

La malaria o paludismo está catalogada dentro de las 10 principales enfermedades infecciosas causantes de muertes en todo el mundo. Cerca de 300 millones de personas se infectan anualmente, de las cuales un millón de ellas muere como consecuencia de la enfermedad. La población más afectada son los niños menores a 5 años y las mujeres embarazadas. La malaria es causada por parásitos denominados *Plasmodium*, dentro de las cuales *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* representan cerca del 90% del total de casos reportados alrededor del mundo.

Para desarrollar nuevas medidas de prevención y control, es necesario determinar donde se localizan estos parásitos, así como entender los factores de riesgo asociados con la malaria. Para entender la biología de esta enfermedad se hace necesario realizar estudios con el parásito, el cual está presente en la sangre de las personas infectadas, como usted en este momento. La muestra de sangre proporcionada por usted, será

utilizada para obtener el material genético (o ADN) del parásito y todos los otros elementos presentes en su sangre NO serán utilizados sin su aprobación. Su ADN, NO será utilizado en este u otros estudios. La obtención del material genético del parásito se llevará a cabo en las instituciones asociadas.

Su participación en este estudio permitirá dar un aporte al desarrollo de estrategias de prevención y control que esperamos algún día pueda mejorar la calidad de vida de todas las personas que como usted están expuestas a este parásito.

Procedimiento a seguir

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, se le solicitará la donación de dos muestras de sangre total mediante punción capilar de individuos febriles actuales (últimos 3 días) y recientes (últimos 8 días). Una vez obtenida la muestra de sangre será procesada por personal del laboratorio con el fin de alcanzar los propósitos antes descritos.

Periodo de participación

El tiempo necesario para la toma de la muestras es de 2 a 8 minutos aproximadamente.

Riesgos

Los riesgos que existen al aceptar participar en este estudio son mínimos, pues solo son causados por la toma de muestra de sangre por punción capilar. El procedimiento que puede presentar dolor o enrojecimiento alrededor del área. La toma de la muestra se hará bajo condiciones de estricta limpieza para evitar el riesgo de infección.

Beneficios

Su participación en este estudio permitirá mejorar las estrategias de prevención y control de la malaria a través del aporte de información acerca del comportamiento de las pruebas tradicionalmente usadas para el diagnóstico de la enfermedad, que podría permitir hacer diagnósticos más precisos y tratamientos adecuados. Su participación es un aporte al desarrollo de medidas que permitan el control de esta enfermedad que esperamos algún día pueda mejorar la calidad de vida de todas las personas expuestas a este parásito.

Cualquier información generada con el desarrollo de esta investigación y que pudiese beneficiar la salud del participante, le será comunicada a través de su seccional de salud.

Tenga en cuenta que su participación en este estudio no será objeto de remuneración alguna, ni tiene ningún costo para Usted.

Confidencialidad

Su nombre no será usado en ningún informe de este estudio o de posteriores estudios.

SI EXISTE ALGUNA PARTE DE ESTE DOCUMENTO QUE NO ENTIENDA, O REQUIERE INFORMACIÓN ADICIONAL, PREGUNTE A UNA DE LAS PERSONAS ENCARGADAS DEL PROCEDIMIENTO ANTES DE FIRMAR.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El procedimiento a realizar es totalmente voluntario, y el retiro de éste podrá efectuarse en cualquier momento que desee, sin perjuicio para continuar su cuidado y tratamiento.

Localidad: _____

Fecha: _____

Yo _____ con C.C. No. _____ teniendo completa competencia física y mental para dar mi aprobación, declaro que recibí una copia de este formulario. Las he leído (o me fueron leídas y/o traducidas), he entendido la información y me han respondido claramente las

preguntas e inquietudes acerca de los asuntos relacionados con la investigación. Además, mi participación en este estudio es totalmente voluntaria y tengo el derecho de abandonarlo en cualquier momento y por cualquier razón, sin que esta decisión afecte mi atención médica futura.

Por lo anterior estando en pleno uso de mis facultades acepto participar voluntariamente en este estudio y autorizo la toma de dos muestras de sangre total mediante punción capilar firmando este documento:

SI ___ NO ___

AUTORIZACIÓN PARA USO DE LA MUESTRA

Deseo que la muestra restante sea DESECHADA una vez completado la extracción del material genético del parásito:

Sí No

Autorizo conservar la muestra de sangre restante que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con resultados del presente estudio, en las situaciones señaladas a continuación:

En estudios inmunológicos complementarios, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí No

En estudios moleculares de investigación siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí No

En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista: (i) acuerdo interinstitucional entre las entidades participantes; (ii) aprobación por un comité de ética para la realización del estudio y (iii) se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí No

Apellidos

Nombres

Firma
C.C.

Documento de identidad
Tel:

TESTIGO 1

Nombres Completos

Identificación

Parentesco

Dirección

Firma

TESTIGO 2

Nombres Completos

Identificación

Parentesco

Dirección

Firma

Si tiene cualquier pregunta acerca de este estudio puede comunicarse con el Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC) en Bogotá, al teléfono: (1) 3244671/72/73/74 extensión 143-144 y preguntar por el Dr Manuel Alfonso Patarroyo ó a la extensión 141 con los investigadores a cargo del proyecto de Malaria en el Amazonas. Adicionalmente puede comunicarse con el presidente del Comité de Ética en Investigación (CEI) de la Escuela de Medicina y Ciencias (EMCS) de la Universidad del Rosario, en Bogotá al teléfono: (1)3474570 ext. 229.

Datos del Investigador que administra el consentimiento

Firma: _____

Nombre: _____

Cargo: _____

_____, día _____, del mes de _____, del año _____.

EXCLUSIVO PARA LA INCLUSIÓN DE PACIENTES MENORES DE EDAD

PARA LOS PADRES O REPRESENTALES LEGALES DEL MENOR DE EDAD

Este formulario de consentimiento informado está dirigido a los padres o representantes legales de pacientes febriles (actuales o recientes) menores de edad, a los cuales se les invita a participar en el proyecto.

Justificación y objetivos de la Investigación

La malaria o paludismo está catalogada dentro de las 10 principales enfermedades infecciosas causantes de muertes en todo el mundo. Cerca de 300 millones de personas se infectan anualmente, de las cuales un millón de ellas muere como consecuencia de la enfermedad. La población más afectada son los niños menores a 5 años y las mujeres embarazadas. La malaria es causada por parásitos denominados *Plasmodium*, dentro de las cuales *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* representan cerca del 90% del total de casos reportados alrededor del mundo.

Para desarrollar nuevas medidas de prevención y control, es necesario determinar donde se localizan estos parásitos, así como entender los factores de riesgo asociados con la malaria. Para entender la biología de esta enfermedad se hace necesario realizar estudios con el parásito, el cual está presente en la sangre de las personas infectadas, como usted en este momento. La muestra de sangre proporcionada por usted, será utilizada para obtener el material genético (o ADN) del parásito y todos los otros elementos presentes en su sangre NO serán utilizados sin su aprobación. Su ADN, NO será utilizado en este u otros estudios. La obtención del material genético del parásito se llevará a cabo en las instituciones asociadas.

Su participación en este estudio permitirá dar un aporte al desarrollo de estrategias de prevención y control que esperamos algún día pueda mejorar la calidad de vida de todas las personas que como usted están expuestas a este parásito

Procedimiento a seguir

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, se le solicitará la donación de dos muestras de sangre total mediante punción capilar de individuos febriles actuales (últimos 3 días) y recientes (últimos 8 días). Una vez obtenida la muestra de sangre será procesada por personal del laboratorio con el fin de alcanzar los propósitos antes descritos.

Período de participación

El tiempo necesario para la toma de la muestras es de 2 a 8 minutos aproximadamente.

Riesgos

Los riesgos que existen al aceptar participar en este estudio son mínimos, pues solo son causados por la toma de muestra de sangre por punción capilar. El procedimiento que puede presentar dolor o enrojecimiento alrededor del área. La toma de la muestra se hará bajo condiciones de estricta limpieza para evitar el riesgo de infección.

Beneficios

Su participación en este estudio permitirá mejorar las estrategias de prevención y control de la malaria a través del aporte de información acerca del comportamiento de las pruebas tradicionalmente usadas para el diagnóstico de la enfermedad, que podría permitir hacer diagnósticos más precisos y tratamientos adecuados. Su participación es un aporte al desarrollo de medidas que permitan el control de esta enfermedad que esperamos algún día pueda mejorar la calidad de vida de todas las personas expuestas a este parásito.

Cualquier información generada con el desarrollo de esta investigación y que pudiese beneficiar la salud del participante, le será comunicada a través de su seccional de salud.

Tenga en cuenta que su participación en este estudio no será objeto de remuneración alguna, ni tiene ningún costo para Usted.

Confidencialidad

Su nombre no será usado en ningún informe de este estudio o de posteriores estudios.

SI EXISTE ALGUNA PARTE DE ESTE DOCUMENTO QUE NO ENTIENDA, PREGUNTE A UNA DE LAS PERSONAS ENCARGADAS DEL PROCEDIMIENTO ANTES DE FIRMAR

Localidad: _____

Fecha: _____

Nosotros _____, con C.C No. _____ y No. _____ Padre(s) o representante(s) legales de _____ y teniendo completa capacidad para dar mi (nuestra) aprobación y habiendo cumplido los 18 años de edad, damos el consentimiento voluntario para la donación de sangre de mi hijo (o representado) menor de edad.

Según la explicación que hemos recibido, la muestra de sangre tomada se destinará a la extracción del material genético del parásito causante de la malaria para posteriores estudios que contribuirán al desarrollo de estrategias de control y prevención.

AUTORIZACIÓN PARA USO DE LA MUESTRA

Deseamos que la muestra restante sea DESECHADA una vez completado la extracción del material genético del parásito:

Sí No

Autorizamos conservar muestras de sangre restante que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con resultados del presente estudio, en las situaciones señaladas a continuación:

En estudios inmunológicos complementarios siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí No

En estudios moleculares de investigación siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí No

En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista: (i) acuerdo interinstitucional entre las entidades participantes; (ii) aprobación por un comité de ética para la realización del estudio y (iii) se conserve en anonimato mis datos de identificación.

Sí No

Firma de la madre: Nombre _____

c.c. _____

Firma del padre: Nombre _____

c.c. _____

El propósito de la investigación, los métodos y medios como va a ser llevada a cabo, me han sido explicados por _____, persona calificada que realizará el procedimiento de extracción de la muestra.

PARA EL MENOR DE EDAD

ASENTIMIENTO

Nuestro trabajo consiste en investigar la biología, distribución y factores de riesgo asociados a los microorganismos que causan la malaria. En este documento vas a encontrar información que te permitirá decidir si quieres participar o no de nuestra investigación. Hemos hablado con tus padres o acudientes y ellos saben que te estamos preguntando a ti tu opinión. Si vas a participar en nuestra investigación, tus padres o acudientes también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes que hacerlo. Puedes hablar de este documento con tus padres, amigos o con nosotros para aclarar tus dudas. Puedes decidir participar o no después de haberlo leído o hablado con tus padres. Puede que haya palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las expliquen mejor, porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes preguntarle a tus padres o a nosotros quienes te explicaremos cualquier duda.

Queremos obtener el material genético del parásito que causa la malaria y para poder sacarlo necesitamos que nos dones dos muestras de tu sangre, las cuales serán obtenidas a través de un pinchazo en tu dedo (punción capilar).

Después de la toma de la muestra se puede producir un pequeño dolor o enrojecimiento alrededor del área por donde ingreso la aguja. Si aceptas participar en nuestro estudio tu nombre y tus datos serán mantenidos en secreto y nadie podrá tener acceso a ellos.

Tu participación es voluntaria y si no lo deseas, no estarás obligado a darnos tu sangre. Es tu decisión, si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiara nada y todo seguirá igual que antes. Incluso si dices que "sí" ahora, puedes cambiar de idea más tarde y no habrá ningún problema.

He preguntado al niño/a si ha entendido todo el documento y él ha respondido _____

Yo _____ deseo participar en la investigación y he firmado este asentimiento.

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha: _____

El propósito de la investigación, los métodos y medios como va a ser llevada a cabo, me han sido explicados por _____, persona calificada que realizará el procedimiento de extracción de la muestra.

ANEXO 2. Carta de autorización para la manipulación de la base de datos.



FUNDACION INSTITUTO DE INMUNOLOGIA DE COLOMBIA
FIDIC

NIT 830084143-6

Bogotá D.C., 19 de Enero de 2016

Señor
ZANONY ALBERTO GONZALEZ CARREÑO
Estudiante Maestría en Epidemiología
Universidad del Rosario

Por medio de la presente, en nombre de la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia, como ente custodio de las Bases de Datos que la FIDIC maneja el Comité de protección de Bases de Datos -FIDIC, se le confiere autorización para el uso de la Base de Datos "PROYECTOS" específicamente la base de datos alterna "BD Malaria" durante el tiempo de desarrollo de su tesis de Maestría. Los tiempos destinados para el uso de la misma son: Enero 19 de 2016 al 19 de Diciembre del 2017. Este uso se rige bajo el manual de políticas de seguridad de la información de FIDIC.

Agradeciendo el cumplimiento de este documento


EDWIN MIGUEL RAMIREZ DURÁN

CC. 78'077.010 de Lórica-Córdoba

Presidente

Comité de protección de Bases de Datos

Fundación Instituto de Inmunología de Colombia

Cra. 50 26-20 Bogotá, Colombia
PBX: (+57-1) 315 8919 / 324 4671-2 Ext 132 Fax: (+57-1)3244671 Ext. 120
A.A. 447093
www.fidic.org.co

ANEXO 3. Aval Comité de Ética



Acreditación institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación Internacional
Asociación Europea de Universidades

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI) ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD (EMCS) UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MIEMBROS

RAMÓN FAYAD NAFFAH
FÍSICO Y MATEMÁTICO, PRESIDENTE

GLORIA CECILIA MONTERO HERRERA
TRABAJADORA SOCIAL, SECRETARIA

ALBERTO VELEZ VAN MEERBEEK
MÉDICO - NEUROLOGÍA

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MANZANERA
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO
ADMINISTRATIVO

ÁNGELA MARÍA RUIZ STERNBERG
MÉDICA - GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGÍA

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
EPIDEMIOLOGO

CLAUDIA LILIANA BUITRAGO MARTÍN
MÉDICA INTERNISTA

LAURA DEL PILAR RICO LANDAZABAL
MÉDICA

LUISA FERNANDA RAMBIEZ
PSICÓLOGA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVAEZ
FISIOTERAPEUTA

PABLO ANDRÉS BERMUDEZ
ESTUDIANTE DE MEDICINA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGISTER EN
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ
MÉDICO SALUBRISTA

SERGIO ANDRÉS AMAYA
PSICÓLOGO Y MÉDICO

XIMENA PALACIOS ESPINOSA
PSICÓLOGA

YOLANDA ISABEL CASALLAS BUITRAGO
ADMINISTRADORA DE EMPRESAS, SECRETARIA
EJECUTIVA

CEI- ABN026- 0001061

Bogotá, 12 de mayo de 2014

Doctor

MANUEL ALFONSO PATARROYO

Investigador Principal

Protocolo: "ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE MALARIA
EN EL AMAZONAS, EN RESPUESTA AL RECIENTE BROTE DE LA
ENFERMEDAD"

Bogotá, D. C.

Respetado Doctor Patarroyo:

En reunión del día jueves 8 de mayo de 2014, el Comité de Ética en Investigación, mediante Acta No. 262, llevada a cabo a las 7:00 a.m. en la sala de juntas del CICUR, EMCS Quinta Mutis, a la que asistieron los siguientes miembros que cumplen el quórum mínimo deliberatorio de cinco personas,

- Ramón Fayad Naffah, Presidente.
- Gloria Montero Herrera, Secretaria Técnica.
- Martha Rocío Torres, Fisioterapeuta.
- Ximena Palacios, Psicóloga.
- Andrés Pinzón, Abogado especialista en Derecho Administrativo.
- Ricardo Alvarado, Médico Salubrista.
- Sergio Andrés Amaya, Médico y Psicólogo.
- Laura del Pilar Rico, Médica
- Mireya Mora, Representante de los estudiantes.
- Yolanda Casallas Buitrago, Administradora de Empresas, Secretaria Ejecutiva.

Se realizó la presentación de la comunicación emitida por usted el día 2 de mayo de 2014 donde adjunta los siguientes documentos con las correcciones solicitadas por el CEI:

- Protocolo de la Investigación.
 - Consentimiento Informado.
 - Asentimiento informado.
 - Carta Secretaria Técnica Ocad Regional centro sur Amazonía del SGR
- Declaración de acceso a material biológico.

Carrera 24 No. 63C-69 Quinta Mutis -
Teléfono: 3474570 Ext. 380-249
Fax: 3474570 Ext. 210



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación Internacional
Asociación Europea de Universidades

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD (EMCS)
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MIEMBROS

RAMÓN FAYAD NAFFAH
FÍSICO Y MATEMÁTICO, PRESIDENTE

GLORIA CECILIA MONTEIRO HERRERA
TRABAJADORA SOCIAL, SECRETARIA

ALBERTO VÉLEZ VAN MEERBEEK
MÉDICO - NEUROPEDIATRA

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MANZANERA
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO
ADMINISTRATIVO

ÁNGELA MARÍA RUIZ STERNBERG
MÉDICA - GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
EPIDEMIOLOGO

CLAUDIA LILIANA BUITRAGO MARTÍN
MÉDICA INTERNISTA

LAURA DEL PILAR RICO LANDAZABAL
MÉDICA

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVAEZ
FISIOTERAPEUTA

PABLO ANDRÉS BERNILDEZ
ESTUDIANTE DE MEDICINA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGISTER EN
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ
MÉDICO SALUBRISTA

SERGIO ANDRÉS AMAYA
PSICÓLOGO Y MÉDICO

XIMENA PALACIOS ESPINOSA
PSICÓLOGA

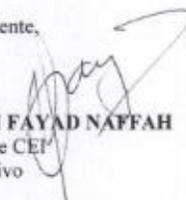
YOLANDA ISABEL CASALLAS BUITRAGO
ADMINISTRADORA DE EMPRESAS, SECRETARIA
EJECUTIVA

Luego de haber tenido en cuenta las observaciones efectuadas, el Comité de Ética en Investigación, aprueba el protocolo y el consentimiento informado.

Queremos recordarle que debe entregar a este Comité los reportes de avance cada seis meses y de finalización.

Este Comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Igualmente, se siguen las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Seúl, Corea 2008) y de la Conferencia Mundial de armonización para las Buenas Prácticas Clínicas.

Cordialmente,


RAMÓN FAYAD NAFFAH
Presidente CEI
c.c. Archivo

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Micro-epidemiology of mixed-species malaria infections in a rural population living in the Colombian Amazon region

Received: 11 December 2017
Accepted: 21 March 2018
Published online: 03 April 2018

Milena Camargo^{1,2}, Sara C. Soto-De León^{1,3}, Luisa Del Río-Ospina¹, Astrid C. Páez², Zanony González^{4,5}, Edgardo González¹, Juan R. Cubides¹, Paola A. Camargo-Ayala⁴, Manuel E. Patarroyo^{1,6} & Manuel A. Patarroyo^{1,6}

Malaria outbreaks have been reported in recent years in the Colombian Amazon region, malaria has been re-emerging in areas where it was previously controlled. Information from malaria transmission networks and knowledge about the population characteristics influencing the dispersal of parasite species is limited. This study aimed to determine the distribution patterns of *Plasmodium vivax*, *P. malariae* and *P. falciparum* single and mixed infections, as well as the significant socio-spatial groupings relating to the appearance of such infections. An active search in 57 localities resulted in 2,106 symptomatic patients being enrolled. Parasitaemia levels were assessed by optical microscopy, and parasites were detected by PCR. The association between mixed infections (in 43.2% of the population) and socio-spatial factors was modelled using logistic regression and multiple correspondence analyses. *P. vivax* occurred most frequently (71.0%), followed by *P. malariae* (43.2%), in all localities. The results suggest that a parasite density-dependent regulation model (with fever playing a central role) was appropriate for modelling the frequency of mixed species infections in this population. This study highlights the under-reporting of *Plasmodium* spp. mixed infections in the malaria-endemic area of the Colombian Amazon region and the association between causative and environmental factors in such areas.

Malaria is considered as the parasitic disease that has the greatest impact on public health¹. *Plasmodium* spp. infection becomes perpetuated in a cycle of disease and poverty, contributing towards affected individuals' worsening quality of life and limiting the possibility of eradicating such infections².

Malaria is transmitted by female mosquitoes from the genus *Anopheles*, with mammals being the definitive host¹⁻³. Six species from the genus *Plasmodium* have been described as causing malaria in human beings: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri* and *P. knowlesi*^{4,5}, with *Plasmodium* spp. being endemic in 91 countries and causing 212 million cases of infection per year (429,000 leading to death)⁶.

Current mitigation measures in disease-endemic countries have not had the desired impact since an increase in malaria cases has been reported for countries such as Colombia, where 55,866 cases were confirmed in 2015 (annual parasite index: 5.4 cases per 1,000 inhabitants)^{7,8}. Colombia thus accounts for 10% of cases of malaria in the Americas⁹⁻¹¹, with Colombia's Amazon region being the focus of an outbreak of malaria during the last few years^{7,12}.

The Amazon basin covering a large part of southern Colombia (108,951 km²) is a major transmission and disease load foci^{13,14}, which operates relatively independently from other Colombian regions. The Amazon region's

¹Molecular Biology and Immunology Department, Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC), Bogotá, Colombia. ²PhD Programme in Biomedical and Biological Sciences, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, DC, Colombia. ³Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), Bogotá, Colombia. ⁴School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ⁵Masters in Epidemiology Programme, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, DC, Colombia. ⁶Basic Sciences Department, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Milena Camargo, Sara C. Soto-De León and Luisa Del Río-Ospina contributed equally to this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to M.A.P. (email: mapatar.fidic@gmail.com)